

⑤

Int. Cl. 2:

C 07 D 473-08

⑩ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

DT 24 02 908 A1

⑪

Offenlegungsschrift 24 02 908

⑫

Aktenzeichen: P 24 02 908.1-44

⑬

Anmeldetag: 22. 1. 74

⑭

Offenlegungstag: 24. 7. 75

⑮

Unionspriorität:

⑮ ⑮ ⑮

⑯

Bezeichnung:

7-(Oxoalkyl)-1,3-dialkylxanthine, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

○

Zusatz in:

P 25 07 554.1, P 25 07 555.2

⑰

Anmelder:

Fa. Johann A. Wülfig, 4040 Neuss

⑱

Erfinder:

Brenner, Günther, Dr., 4006 Erkrath; Göring, Joachim, Dr.;
Khan, Eskendar Ali; Rohte, Oskar, Dr.; Tauscher, Manfred, Dr.;
3212 Gronau

Prüfungsantrag gem. § 28 b PatG ist gestellt

DT 24 02 908 A1

● 7.75 509 830/934

16/90

DIPL.-CHEM. DR. ELISABETH JUNG
DIPL.-PHYS. DR. JÖRGEN SCHIRDEWAHN
PATENTANWÄLTE

MÜNCHEN 40, 2402908
C. MENNENSTRASSE 35
TELEFON 34 50 57
TELEGRAMM-ADRESSE: INVENT/MÜNCHEN
TELEX 6-29 688

u.Z.: H 875 C

22. Januar 1974

(J/k)

JOHANN A. WÜLFING

404 Neuss am Rhein, Stresemannallee 6

" 7-(Oxoalkyl)-1,3-dialkylxanthine, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel "

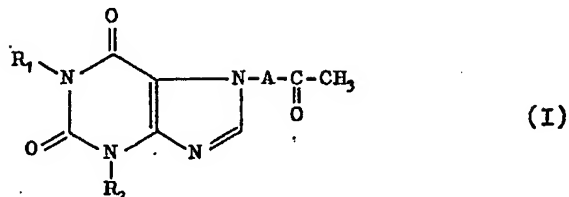
In der DT-AS 1 233 405 wird die Darstellung von 7-(Oxoalkyl)-1,3-dimethylxanthinen beschrieben. Diese Verbindungen werden als ausgeprägte gefässerweiternde Substanzen mit geringer Toxizität beschrieben. Ausserdem ist aus der DT-AS 1 235 320 die Darstellung von 1-(Oxoalkyl)-3,7-dimethylxanthinen bekannt. Auch diese Verbindungen zeigen eine signifikante gefässerweiternde Wirkung.

Es wurde nunmehr gefunden, dass bestimmte, bisher nicht bekannte 7-(Oxoalkyl)-1,3-dialkylxanthine eine ausgeprägte skelettmuskeldurchblutungssteigernde Wirkung bei geringer Toxizität haben.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind demgemäss

509830/0934

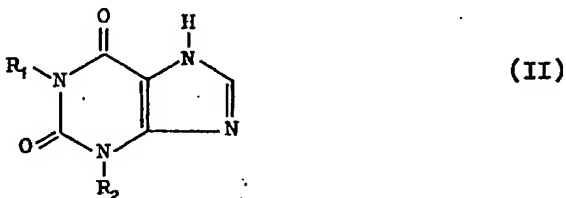
7-(Oxoalkyl)-1,3-dialkylxanthine der allgemeinen Formel I



in der R_1 und R_2 gleiche und/oder verschiedene geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 2 bis 6 C-Atomen, Cyclohexyl-, Alkoxyalkyl- und Hydroxyalkyl-Reste sind und A einen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 4 C-Atomen bedeutet, der noch durch eine Methylgruppe substituiert sein kann.

Die beanspruchten Verbindungen werden in an sich bekannter Weise dadurch hergestellt, dass man bei erhöhten Temperaturen und gegebenenfalls in Anwesenheit eines Lösungsmittels entweder

a) entsprechend substituierte 1,3-Dialkylxanthine der allgemeinen Formel II

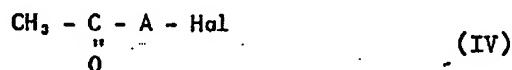


in der R_1 und R_2 die oben angegebene Bedeutung haben, bei erhöhter Temperatur im alkalischen Medium mit α, β -ungesättigten Methylketonen der allgemeinen Formel III



in der R Wasserstoff oder eine Methylgruppe bedeutet, umgesetzt, oder

b) Alkalimetallsalze der 1,3-Dialkylxanthin-Derivate der allgemeinen Formel II, in der R_1 und R_2 die oben angegebene Bedeutung haben, mit Oxoalkylhalogeniden der allgemeinen Formel IV



in der A die oben angegebene Bedeutung hat und Hal ein Halogenatom, vorzugsweise Brom oder Chlor bedeutet, umgesetzt.

Die beschriebenen Umsetzungen werden vorzugsweise bei Temperaturen von 40 bis 80°C, gegebenenfalls bei erhöhtem oder vermindertem Druck, aber gewöhnlich bei Atmosphärendruck, durchgeführt. Die einzelnen Ausgangsverbindungen können in stöchiometrischen Mengen oder im Überschuss angewendet werden. Die Alkalisalze im Verfahren b) können entweder vorher oder in der Reaktion selbst dargestellt werden.

Als Lösungsmittel kommen mit Wasser mischbare Verbindungen in Frage, vorzugsweise niedere Alkohole, wie Methanol, Propanol, Isopropanol und die verschiedenen Butanole, ferner Aceton, Pyridin, Triäthylamin, mehrwertige Alkohole, wie Äthylenglykol, sowie Äthylenglykolmonomethyl/(Äthyl)-Äther.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen zeichnen sich durch ausgeprägte skelettmuskeldurchblutungssteigernde Wirkung bei geringer Toxizität aus. Die ausgeprägteste Wirkung zeigt 7-(3-Oxobutyl)-1,3-di-n-butylxanthin.

Die Erfindung betrifft demgemäss auch Arzneimittel, welche eine Verbindung gemäss Formel I als Wirkstoff enthalten.

Die nachstehenden Versuche erläutern diese Wirkung. Sie wurden an männlichen und weiblichen Katzen (unter Urethan-Chloralose-Narkose) durchgeführt. Die Substanzen wurden in Methylcellulose-Suspension intraduodenal appliziert. Blutdruck, Herzfrequenz und Durchblutung wurden in der üblichen Weise mit Statham-Transducer bzw. Wärmeleitsonden bestimmt. Die ermittelten Daten (vgl. Tabelle I) zeigen den starken skelettmuskeldurchblutungsfördernden Effekt, der insbesondere den von Vergleichssubstanzen, z.B. Pentoxyphyllin, klar übertrifft (vgl. Tabelle II). Das Verhältnis der Steigerung der Durchblutung der Skelettmuskulatur und der Herzfrequenzsteigerung ist günstig. Die erhaltenen Resultate sind in den Fig. 1 und 2 graphisch wiedergegeben.

Tabelle I

7-(3-Oxobutyl)-1,3-di-n-butylxanthin

=====

i.d.Katze

Blutdruck (BP) =====	Änderung in %	Dauer in Minuten
5 mg/kg	+ 10,5	38,8
12,6 mg/kg	+ 9,7	57,3
31,5 mg/kg	+ 9,7	40,0
63,0 mg/kg	- 7,7	25,0
<hr/>		
Herzfrequenz (HR) =====	Änderung in %	Dauer in Minuten
7 mg/kg	+ 12,7	> 49,0
12,6 mg/kg	+ 13,8	55,9
31,5 mg/kg	+ 7,1	61,0
63,0 mg/kg	- 0,9	40,0
<hr/>		
Skelettmuskulatur Wärmetransportzahl =====	Änderung in %	Dauer in Minuten
5 mg/kg	+ 28,8	72,0
12,6 mg/kg	+ 29,3	77,0
31,5 mg/kg	+ 24,5	75,0
63,0 mg/kg	+ 12,0	26,0

N = 6 bei allen Dosierungen

Tabelle II

Pentoxiphyllin i.d. Katze

=====

<u>Blutdruck (BP)</u> =====	Änderung in %	Dauer in Minuten
5 mg/kg	± 0	-
10 mg/kg	+ 3	10
30 mg/kg	+ 3	19
50 mg/kg	- 3	> 28
<hr/>		
<u>Herzfrequenz (HR)</u> =====	Änderung in %	Dauer in Minuten
5 mg/kg	+ 9	> 27
10 mg/kg	+ 10	> 30
30 mg/kg	+ 20	> 21
50 mg/kg	+ 10	> 26
<hr/>		
<u>Skelettmuskulatur Wärmetransportzahl</u> =====	Änderung in %	Dauer in Minuten
5 mg/kg	+ 10	20
10 mg/kg	+ 4	12
30 mg/kg	+ 2	17
50 mg/kg	± 0	-

An Bastardhunden (unter Urethan-Chloralose-Narkose) wurde der Einfluss auf den pO_2 , pCO_2 und PH des arteriellen und venösen Blutes untersucht. Dazu wurde in Abständen von 5 Minuten Blut aus der A. aorta und der V. femoralis entnommen.

Die Testsubstanzen, nämlich 7-(3-Oxobutyl)-1,3-di-n-butyl-xanthin und zum Vergleich Pentoxiphyllin, wurden intravenös gegeben.

Die Ergebnisse gehen aus beigefügten Kurven hervor (Fig. 3 und 4).

Die einmalige Gabe von 30 mg 7-(3-Oxobutyl)-1,3-di-n-butyl-xanthin pro kg i.v. zeigt, dass diese Substanz bis zu mindestens 70 Minuten den pO_2 sowohl im arteriellen wie auch im venösen Schenkel des Kreislaufes deutlich erhöht. Diese pO_2 -Steigerung ist länger anhaltend als die von Pentoxiphyllin.

Die LD 50 der Verbindung liegt bei der Maus bei über 1000 mg/kg per os und bei 134 mg/kg i.v.

Bei Untersuchungen an Rattenhirn in vivo zeigte sich nach einmaliger Gabe von 100 mg/kg 7-(3-Oxobutyl)-1,3-di-n-butyl-xanthin p.o. im Vergleich zu einer Kontrolle mit Methylcellulose-Suspension ein erhöhter Sauerstoffverbrauch (vgl. Tabelle III und Fig. 5).

Bei der Untersuchung von Parametern aus Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel zeigt die Verbindung nicht die üblichen Eigenschaften der Xanthin-Derivate, wie Steigerung der Lipolyse und Erhöhung des Glucose- und Lactatspiegels im Blut von Normal-

ratten sowie die Potenzierung des Adrenalineffektes. Es werden im Gegenteil durch Gabe von 7-(3-Oxobutyl)-1,3-di-n-butylxanthin die genannten Parameter zum Teil in signifikanter Weise reduziert bzw. die durch Adrenalin bewirkten Veränderungen nicht noch weiter potenziert (s. Tabellen IV bis VI).

Die anderen erfindungsgemässen Verbindungen zeigen ähnlich starke pharmakologische Wirkung.

+ 100 mg/kg 7-(3-Oxobutyl)-1,3-di-n-butylxanthin p.o. 2^h vor Töten

Tier Nr. ♀	Gewicht, g	10 Min.	20 Min.	30 Min.	40 Min.	50 Min.	60 Min.
1	172	-250,7	-458,3	-654,5	-831,8	-970,1	-1132,0
2	186	-207,5	-407,6	-596,5	-763,8	-920,1	-1105,3
3	177	-275,0	-520,3	-728,4	-921,7	-1100,1	-1189,3
4	176	-183,0	-426,8	-602,0	-754,5	-914,5	-1059,3
5	187	-197,9	-395,6	-586,4	-752,9	-915,6	-1064,4
6	176	-197,1	-370,3	-546,9	-699,8	-862,9	-995,3
7	205	-220,1	-429,7	-606,8	-763,1	-940,9	-1083,6
8	200	-209,7	-349,6	-535,0	-698,7	-850,7	-1014,9
9	198	-233,3	-438,2	-646,7	-805,7	-978,8	-1109,6
10	196	-224,6	-436,9	-649,2	-861,6	-1012,6	-1269,9
Ø	187	-219,9	-423,3	-614,3	-785,4	-946,6	-1102,4
%		3,6	4,3	3,8	4,2	4,4	10,2
Signifikanz		-	-	-	-	-	p < 0,01

2402908

609830/0934

K o n t r o l l e

(Methylcellulose-Suspension p.o.)

Tier Nr. ♀	Gewicht, g	10 Min.	20 Min.	30 Min.	40 Min.	50 Min.	60 Min.
1	184	-217,7	-428,7	-598,6	-757,8	-945,8	-1024,8
2	162	-220,5	-404,6	-580,0	-750,7	-918,4	-1004,9
3	175	-235,7	-484,6	-683,8	-908,2	-1026,9	-1106,8
4	165	-213,5	-388,2	-575,8	-737,5	-899,2	-989,8
5	166	-194,3	-388,7	-556,2	-690,2	-817,5	-931,5
6	185	-192,5	-358,4	-544,2	-703,5	-829,6	-929,2
7	202	-207,2	-393,7	-594,0	-759,7	-918,6	-1015,3
8	181	-184,4	-371,9	-520,6	-698,4	-834,3	-973,4
9	179	-245,0	-424,9	-638,7	-787,5	-942,7	-1030,4
10	192	-211,1	-415,3	-626,3	-746,9	-930,9	-997,7
Ø	179	-212,2	-405,9	-591,8	-754,0	-906,4	-1000,4

2402908

20

509830/0934

Tabelle IV

7-(3-Oxobutyl)-1,3-di-n-butylxanthin GlucosespiegelRatten, 5^h nüchtern, Äthernarkose, Herzpunktion

Methode: Boehringer-Testbesteck

	Tier Nr.	Ge- wicht g	E ₁	E ₂	E ₂ - E ₁	mg %
	♂					
I. Normal	1	181	0,055	0,186	0,131	113,18
(Methylcellulose-	2	176	0,062	0,200	0,138	119,23
Suspension p.o.)	3	183	0,061	0,213	0,152	131,33
2 ^h vor Töten	4	168	0,064	0,182	0,118	101,95
Ø 117,07	5	172	0,057	0,207	0,150	129,60
	6	170	0,062	0,186	0,124	107,14
II. 7-(3-Oxobutyl)-	1	178	0,057	0,189	0,132	114,05
1,3-di-n-butyl-	2	188	0,059	0,184	0,125	108,00
xanthin	3	193	0,062	0,187	0,125	108,00
100 mg/kg p.o.	4	189	0,062	0,182	0,120	103,68
2 ^h vor Töten	5	163	0,058	0,183	0,125	108,00
Ø 108,72	6	198	0,064	0,192	0,128	110,59
III. Adrenalin	1	177	0,049	0,328	0,279	241,06
1 mg/kg i.p.	2	170	0,062	0,292	0,230	198,72
30' vor Töten	3	174	0,058	0,370	0,312	269,57
	4	189	0,057	0,203	0,146	126,14
	5	159	0,065	0,339	0,274	236,74
	6	173	0,074	0,242	0,168	145,15
	7	152	0,073	0,319	0,246	212,54
	8	163	0,077	0,274	0,197	170,21
	9	168	0,078	0,364	0,286	247,10
	10	168	0,074	0,296	0,222	191,81
	11	160	0,073	0,271	0,198	171,07
Ø 199,36	12	163	0,075	0,286	0,211	182,30
IV. 7-(3-Oxobutyl)-	1	191	0,056	0,285	0,229	197,86
1,3-di-n-butyl-	2	165	0,053	0,180	0,127	109,73
xanthin	3	185	0,055	0,251	0,196	169,34
100 mg/kg KG	4	176	0,063	0,268	0,205	177,12
oral	5	199	0,070	0,199	0,129	111,46
2 ^h vor Töten	6	181	0,069	0,330	0,261	225,50
	7	152	0,068	0,193	0,125	108,00
+	8	163	0,073	0,193	0,120	103,68
Adrenalin	9	161	0,064	0,261	0,197	170,21
1 mg/kg i.p.	10	169	0,069	0,262	0,193	166,75
30' vor Töten	11	162	0,073	0,296	0,223	192,67
	12	178	0,083	0,288	0,205	177,12
p < 0,05						
Ø 159,12						

Tabelle V
7-(3-Oxobutyl)-1,3-di-n-butylxanthin L a k t a t s p i e g e l
 Ratten, 5^h nüchtern, Ätherrausch, Herzpunktion
 Methode: Boehringer Test-Besteck

	Tier Nr.	Gewicht. g	E _P	E _L	E _P - E _L	mg %
I. <u>N o r m a l</u> (Methylcellulose-Suspension) 4 ml/kg KG p.o. 2 ^h vor Töten	1	181	0,312	0,079	0,233	21,9
	2	176	0,277	0,079	0,198	18,6
	3	183	0,345	0,079	0,266	25,0
	4	168	0,302	0,105	0,197	18,5
	5	172	0,325	0,105	0,220	20,7
	6	170	0,358	0,105	0,253	23,8
	7	160	0,328	0,095	0,233	21,9
	8	164	0,275	0,095	0,180	16,9
	9	170	0,333	0,095	0,238	22,4
	10	160	0,415	0,095	0,320	30,1
	11	167	0,405	0,095	0,310	29,2
						ø 22,6

509830/0934

2402908

Tabelle V (Fortsetzung) - Seite 13 -

	Tier Nr.	Gewicht g	E _p	E _L	E _p - E _L	mg %
II. 7-(3-Oxobutyl)- 1,3-di-n-butyl- xanthin 100 mg/kg KG p.o. 2 ^h vor Töten	1	178	0,321	0,079	0,242	22,8
	2	188	0,230	0,079	0,151	14,2
	3	193	0,286	0,079	0,207	19,5
	4	189	0,274	0,105	0,169	15,9
	5	163	0,234	0,105	0,129	12,1
	6	198	0,224	0,105	0,119	11,2
	7	152	0,242	0,095	0,147	13,8
	8	157	0,252	0,095	0,157	14,8
	9	153	0,355	0,095	0,260	24,5
	10	149	0,274	0,095	0,179	16,8
	11	172	0,235	0,095	0,140	13,2
p < 0,01						Ø 16,2

509830/0934

2402908

Tabelle VI

- Seite 18 -

Serum-Fettsäuren FFSRatten ♂, 17^h nüchtern, Äthernarkose, Herzpunktion7-(3-Oxobutyl)-1,3-di-n-butylxanthin 160 mg/kgMethode: Acta Biol. Bd. 12, S. 520 (1964)

	Tier Nr.	Gewicht, g	μ val/ml
<u>Kontrollreihe</u> <u>(Methylcellulose-Suspension)</u> <u>4 mg/kg KG p.o.</u> <u>2^h vor Töten</u>	1	151	1,12
	2	155	0,99
	3	160	0,87
	4	175	0,87
	5	168	0,81
	6	160	0,73
	7	213	0,72
	8	200	0,76
	9	160	1,10
	10	150	0,99
	$\bar{\phi}$	169	0,90
<u>7-(3-Oxobutyl)-1,3-di-n-</u> <u>butylxanthin</u> <u>160 mg/kg KG p.o.</u> <u>2^h vor Töten</u>	1	151	0,68
	2	152	0,76
	3	152	0,75
	4	188	0,57
	5	165	0,81
	6	170	0,96
	7	190	1,07
	8	190	1,02
	9	190	0,95
	10	184	0,90
	11	203	1,02
	12	152	1,14
	$\bar{\phi}$	174	0,89

2402908

- 16 -

Tabelle VI (Fortsetzung)

	Tier Nr.	Gewicht, g	/u val/ml
<u>Adrenalin</u> <u>1 mg/kg KG i.p.</u> <u>30' vor Töten</u>	1	161	1,23
	2	152	1,36
	3	177	1,09
	4	173	1,17
	5	172	1,17
	6	167	1,10
	7	139	1,52
	8	133	1,60
	9	149	1,73
	10	147	1,49
	11	140	1,45
	12	142	1,31
	Ø	154	1,35
=====			
<u>7-(3-Oxobutyl)-1,3-di-n-</u> <u>butylxanthin</u> <u>160 mg/kg KG p.o.</u> <u>2^h vor Töten</u> + <u>Adrenalin</u> <u>1 mg/kg KG i.p.</u> <u>30' vor Töten</u>	1	160	0,84
	2	152	0,99
	3	150	0,96
	4	168	1,28
	5	160	1,36
	6	181	1,39
	7	166	1,72
	8	146	1,46
	9	142	1,67
	10	143	1,65
	Ø	157	1,33
=====			

509830/0934

Die nachstehenden Beispiele erläutern die Erfindung.

B e i s p i e l 1

7-(3-Oxobutyl)-1,3-di-n-butylxanthin

In einem 3 Liter Dreihalskolben werden 264,8 g (1 Mol) 1,3-Di-n-butylxanthin, 84 g (1,2 Mol) Methylvinylketon, 1060 ml Methanol und 39,7 ml Triäthylamin zusammengegeben und das Gemisch unter Rühren langsam auf 40 bis 45°C erwärmt. Die Reaktionslösung wird solange bei dieser Temperatur gehalten, bis sich dünnschichtchromatographisch praktisch kein 1,3-Di-n-butylxanthin mehr nachweisen lässt. Reaktionsdauer ca. 2 bis 2,5 Stunden.

Nach beendeter Reaktion wird zu dieser Lösung soviel Wasser in kleinen Portionen zugegeben, dass eine ca. 75 bis 80prozentige wässrige methanolische Lösung entsteht; diese lässt man mehrere Stunden im Kühlschrank stehen und saugt die entstandenen Kristalle ab. Durch nochmaliges Umkristallisieren aus Methanol - Wasser erhält man 276 g $\hat{=}$ 80 Prozent der Theorie 7-(3-Oxobutyl)-1,3-di-n-butylxanthin vom Schmelzpunkt 86 bis 87°C.

Durch Einengen der methanolischen Mutterlaugen erhält man zusätzlich noch 24 g 7-(3-Oxobutyl)-1,3-di-n-butylxanthin.

Gesamtausbeute: 300 g $\hat{=}$ 87 Prozent der Theorie.

Analyse:	C	H	N	O	
berechnet:	61,06	7,84	16,75	14,35	%
gefunden:	60,92	7,81	16,96	14,34	%

2402908

- 18 -

In entsprechender Weise werden nach der Variante a) des beanspruchten Verfahrens die in der nachstehenden Tabelle VII aufgeführten Verbindungen hergestellt.

509830/0934

Tabelle VII

Bei- spiel Nr.	R ₁	R ₂	R	A	Schmelzpunkt°C Lösungsmittel für Umkristal- lisation	Aus- beute % d.Th.	Verbrennungsanalyse : C H N O (ber.: +) (gef.: ++)
1	n-C ₄ H ₉ -	n-C ₄ H ₉ -	-H	-CH ₂ -CH ₂ -	86 - 87 Methanol/Wasser	87	+ 61,06 7,84 16,75 14,35 ++ 60,92 7,81 16,96 14,34
2	n-C ₄ H ₉ -	n-C ₄ H ₉ -	-CH ₃	-CH-CH ₂ - CH ₃	46 Benzin/Äthanol	79	+ 62,05 8,10 16,08 13,78 ++ 62,20 8,13 16,02 13,52
3	-CH-(CH ₃) ₂	-CH-(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH-CH ₂ - CH ₃	91 Benzin	77	+ 59,98 7,55 17,49 14,98 ++ 60,15 7,39 17,24 15,40
4	-CH-(CH ₃) ₂	-CH-(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ -CH ₂ -	73 Äthanol	80	+ 58,81 7,24 18,29 15,67 ++ 59,13 7,28 18,09 15,52

509830/0934

2402908

B e i s p i e l 5

7-(5'-Oxoheptyl)-1,3-dibutylxanthin

In einem 500 ml Kolben werden 21,5 g (0,12 Mol) frisch destilliertes 1-Bromhexanon-(5) in 200 ml abs. Äthanol gelöst und in der Siedehitze 34,7 g (0,12 Mol) 1,3-Dibutylxanthin-natrium, gelöst in 200 ml abs. Äthanol, allmählich zugetropft. Die Lösung wird unter Rückfluss erhitzt. Nach ca. 24 Stunden ist die Reaktion beendet. Nach Abdestillieren des Alkohols am Rotationsverdampfer verbleibt ein fester weißer Rückstand. Dieser wird in eine Extraktionshülse gegeben und mit Benzin 40/80 im Soxhlet-Apparat so lange extrahiert, bis kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar ist. Das Benzin wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es werden 25 g (0,069 Mol) 7-(5'-Oxoheptyl)-1,3-dibutylxanthin = 75 Prozent der Theorie erhalten (bezogen auf umgesetztes 1,3-Dibutylxanthin-natrium).

Der Schmelzpunkt des Rohproduktes beträgt 80 bis 82°C.

Durch mehrfaches Umkristallisieren aus Isopropanol wird reines 7-(5'-Oxoheptyl)-1,3-dibutylxanthin vom Fp. 88°C erhalten.

$C_{19}H_{30}N_4O_3$ (362,74)

	C	H	N	O	
berechnet:	62,96	8,34	15,48	13,24	%
gefunden:	62,99	8,14	15,34	13,40	%

Der Rückstand der Extraktion wird in Äthanol gelöst und vom Natriumbromid abgetrennt. Die Lösung wird zur Trockne eingengt

2402908

- 21 -

und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert; dabei werden 7,5 g (0,0284 Mol) 1,3-Dibutylxanthin zurückgewonnen.

In entsprechender Weise werden nach Variante b) des beanspruchten Verfahrens die in der nachstehenden Tabelle VIII aufgeführten Verbindungen hergestellt.

509830/0934

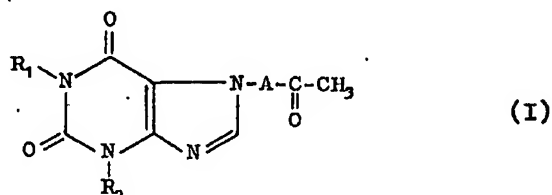
Bei- spiel Nr.	R ₁	R ₂	R	A	Schmelzpunkt °C Lösungsmittel für Umkristal- lisation	Aus- beute % d.Th.	Verbrennungsanalyse C H N O (ber.: +) (gef.: ++)
5	n-C ₄ H ₉ -	n-C ₄ H ₉ -	-H	-(CH ₂) ₃ -CH ₂ -	88 Isopropanol	75	+ 62,96 8,34 15,48 13,24 ++ 62,99 8,14 15,34 13,40
6	-CH-(CH ₃) ₂	-CH-(CH ₃) ₂	-H	-(CH ₂) ₃ -CH ₂ -	103 Benzin/Äthanol	71	+ 61,06 7,84 16,75 14,35 ++ 61,06 7,99 16,94 14,56
7	n-C ₄ H ₉ -	n-C ₄ H ₉ -	-H	-CH ₂ -	106 Benzin/Äthanol	68	+ 59,98 7,55 17,49 14,98 ++ 60,00 7,53 17,01 15,51
8	-CH-(CH ₃) ₂	-CH-(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ -	149 Benzin/Äthanol	64	+ 57,52 6,90 19,16 16,42 ++ 57,81 6,75 18,97 16,54
9	n-C ₄ H ₉ -	n-C ₄ H ₉ -	-H	-(CH ₂) ₂ -CH ₂ -	73 Benzin/Äthanol	30	+ 62,05 8,10 16,08 13,78 ++ 61,98 7,86 16,21 14,16
10	-CH-(CH ₃) ₂	-CH-(CH ₃) ₂	-H	-(CH ₂) ₂ -CH ₂ -	72 Benzin/Äthanol	35	+ 59,98 7,55 17,49 14,98 ++ 60,16 7,40 17,44 14,88
11	n-C ₄ H ₉ -	n-C ₄ H ₉ -	-CH ₃	-CH- CH ₃	96 Benzin/Äthanol	90	+ 61,06 7,84 16,75 14,35 ++ 61,17 7,85 16,98 14,10
12	-CH-(CH ₃) ₂	-CH-(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH- CH ₃	92 Benzin/Äthanol	53	+ 58,81 7,24 18,29 15,67 ++ 58,90 7,17 18,27 15,92

2402908

509830/0934

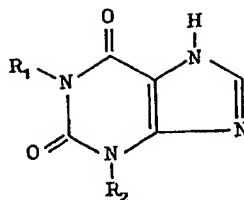
P a t e n t a n s p r ü c h e :

1. 7-(Oxoalkyl)-1,3-dialkylxanthine der allgemeinen Formel I



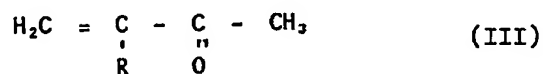
in der R_1 und R_2 gleich und/oder verschiedene geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 2 bis 6 C-Atomen, Cyclohexyl-, Alkoxyalkyl- und Hydroxyalkyl-Reste sind und A einen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 4 C-Atomen bedeutet, der noch durch eine Methylgruppe substituiert sein kann.

2. 7-(3-Oxobutyl)-1,3-di-n-butylxanthin.
3. Verfahren zur Darstellung von Verbindungen gemäss Anspruch 1, Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man bei erhöhten Temperaturen und gegebenenfalls in Anwesenheit eines Lösungsmittels entweder
- a) entsprechend substituierte 1,3-Dialkylxanthine der allgemeinen Formel II



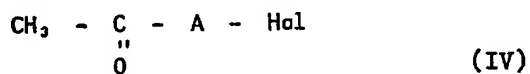
(II)

in der R_1 und R_2 die oben genannte Bedeutung haben, bei erhöhter Temperatur im alkalischen Medium mit α, β -ungesättigten Methylketonen der allgemeinen Formel III



in der R Wasserstoff oder eine Methylgruppe bedeutet, umsetzt oder

b) Alkalimetallsalze der 1,3-Dialkylxanthine der allgemeinen Formel II, in der R_1 und R_2 die oben angegebene Bedeutung haben, mit Oxoalkylhalogeniden der allgemeinen Formel IV



in der A die oben angegebene Bedeutung hat und Hal ein Halogenatom, vorzugsweise Brom oder Chlor bedeutet, umsetzt.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung bei Temperaturen im Bereich von 40 bis 80°C durchführt.

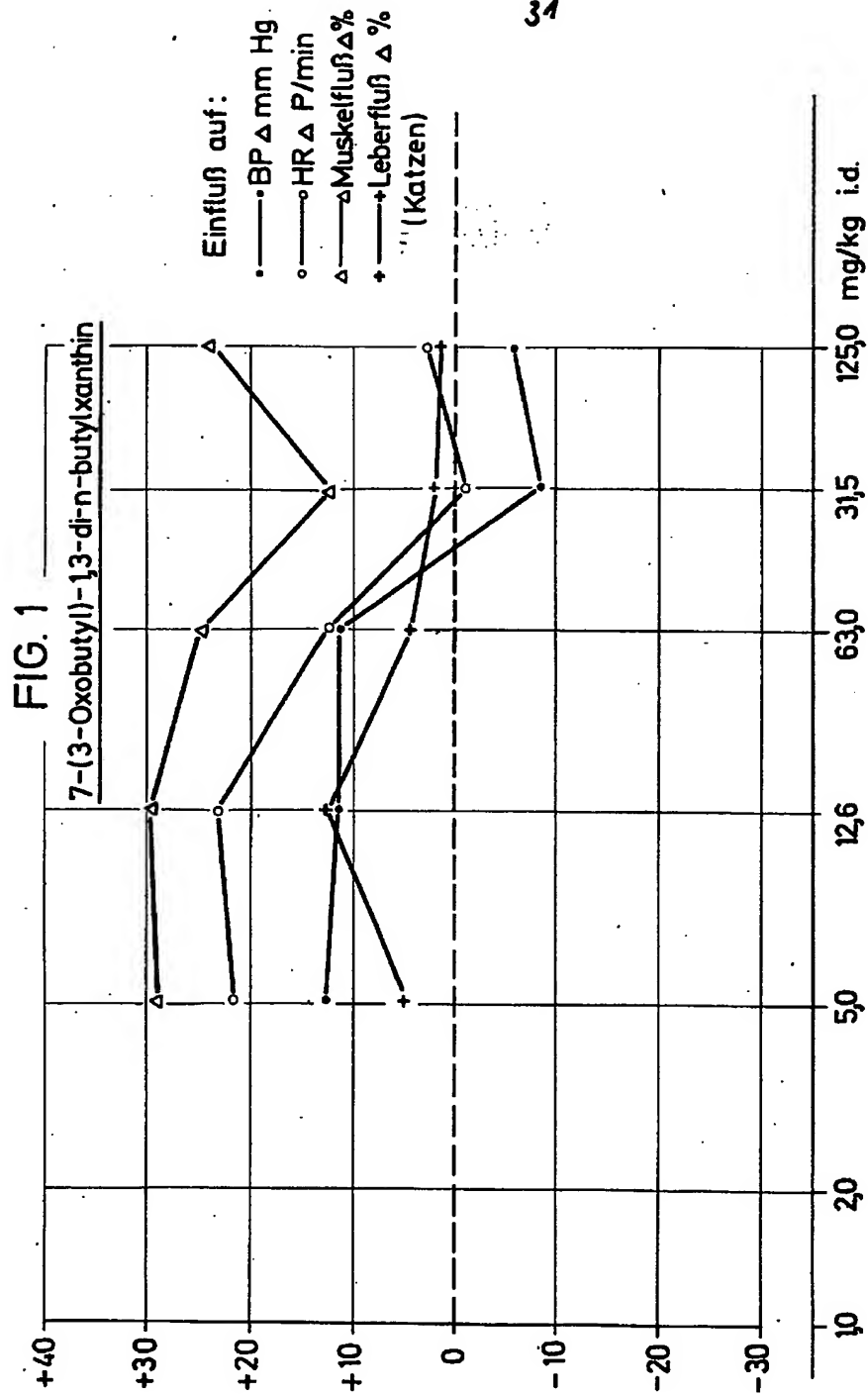
2402908

- 25 -

5. Verfahren nach Anspruch 3 und 4, dadurch gekennzeichnet,
dass man als Lösungsmittel niedrigere Alkohole verwendet.
6. Arzneimittel, gekennzeichnet durch den Gehalt an einer
Verbindung nach Anspruch 1, Formel I als Wirkstoff.

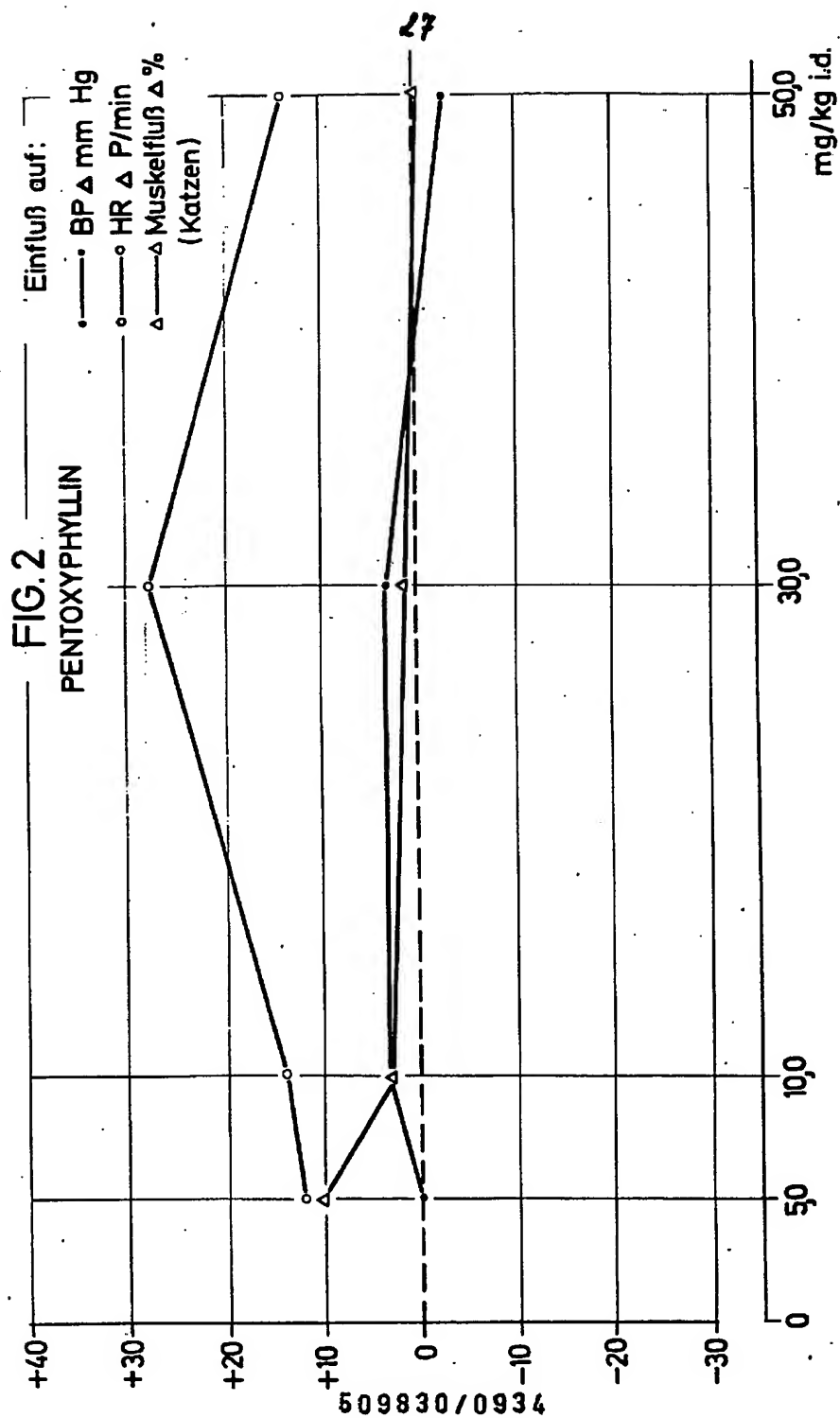
509830/0934

26
Leerseite



509830/0934

2402908



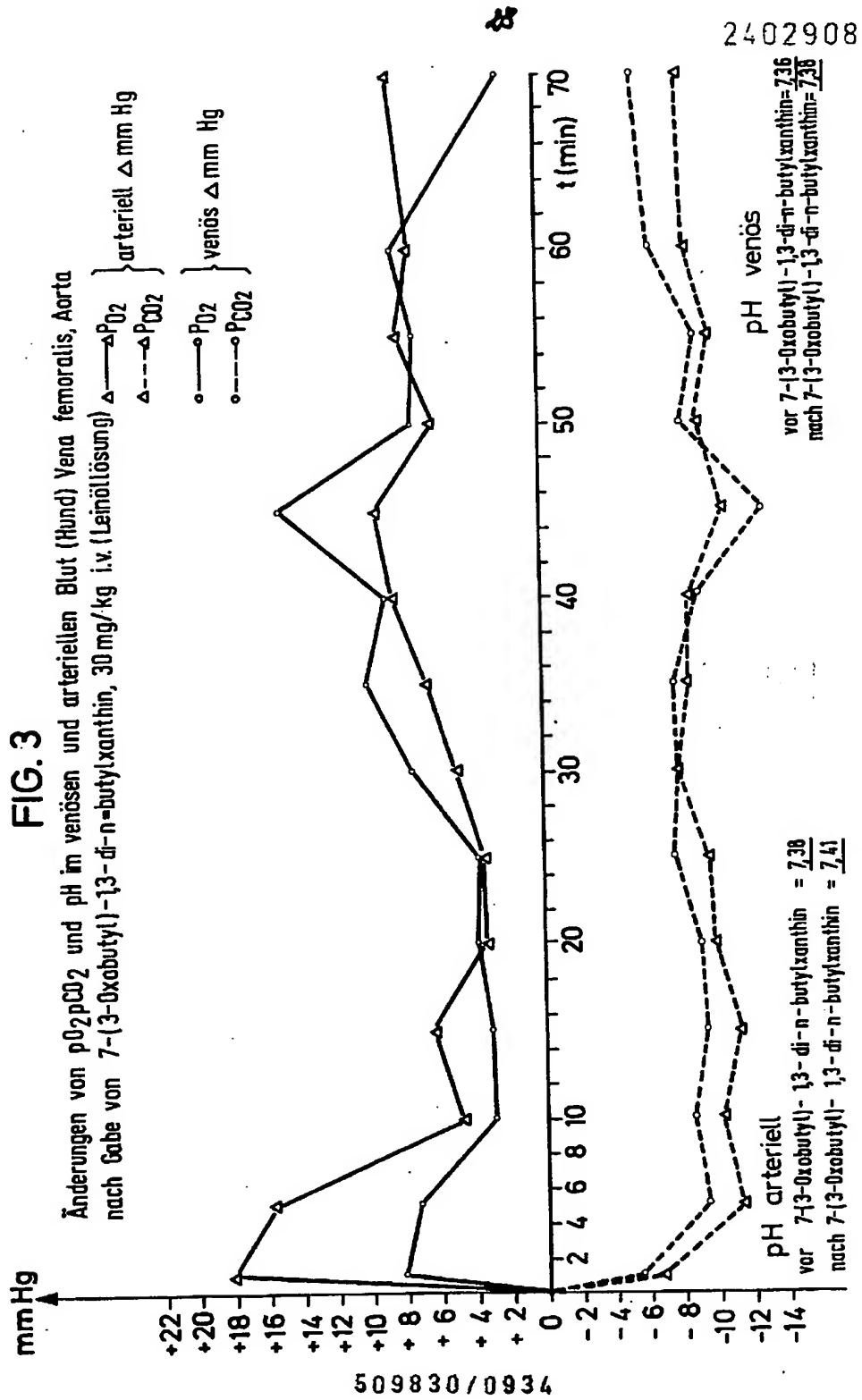
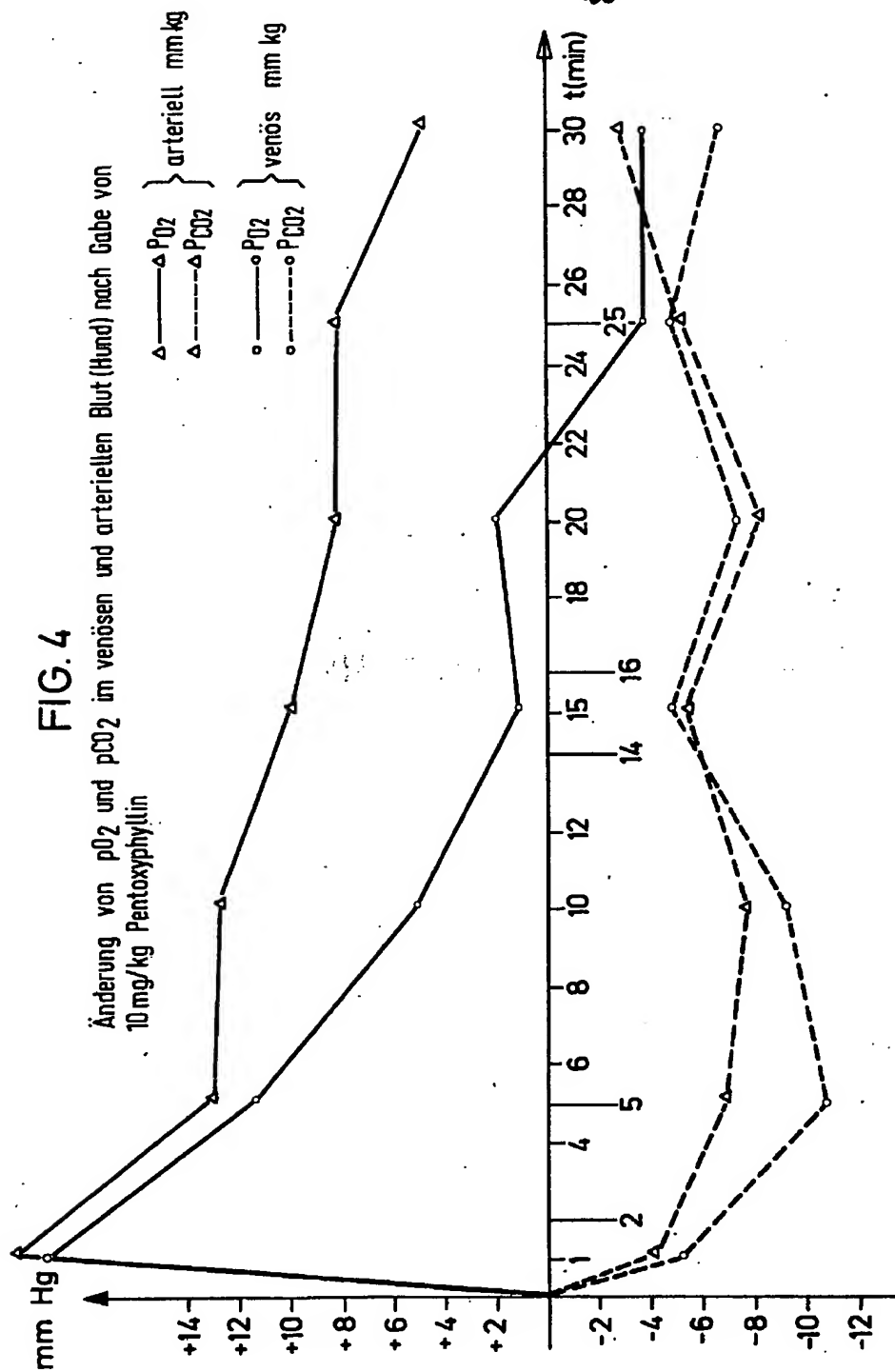


FIG. 4

Änderung von pO_2 und pCO_2 im venösen und arteriellen Blut (Hund) nach Gabe von
10 mg/kg Pentoxifyllin



509830/0934

2402908

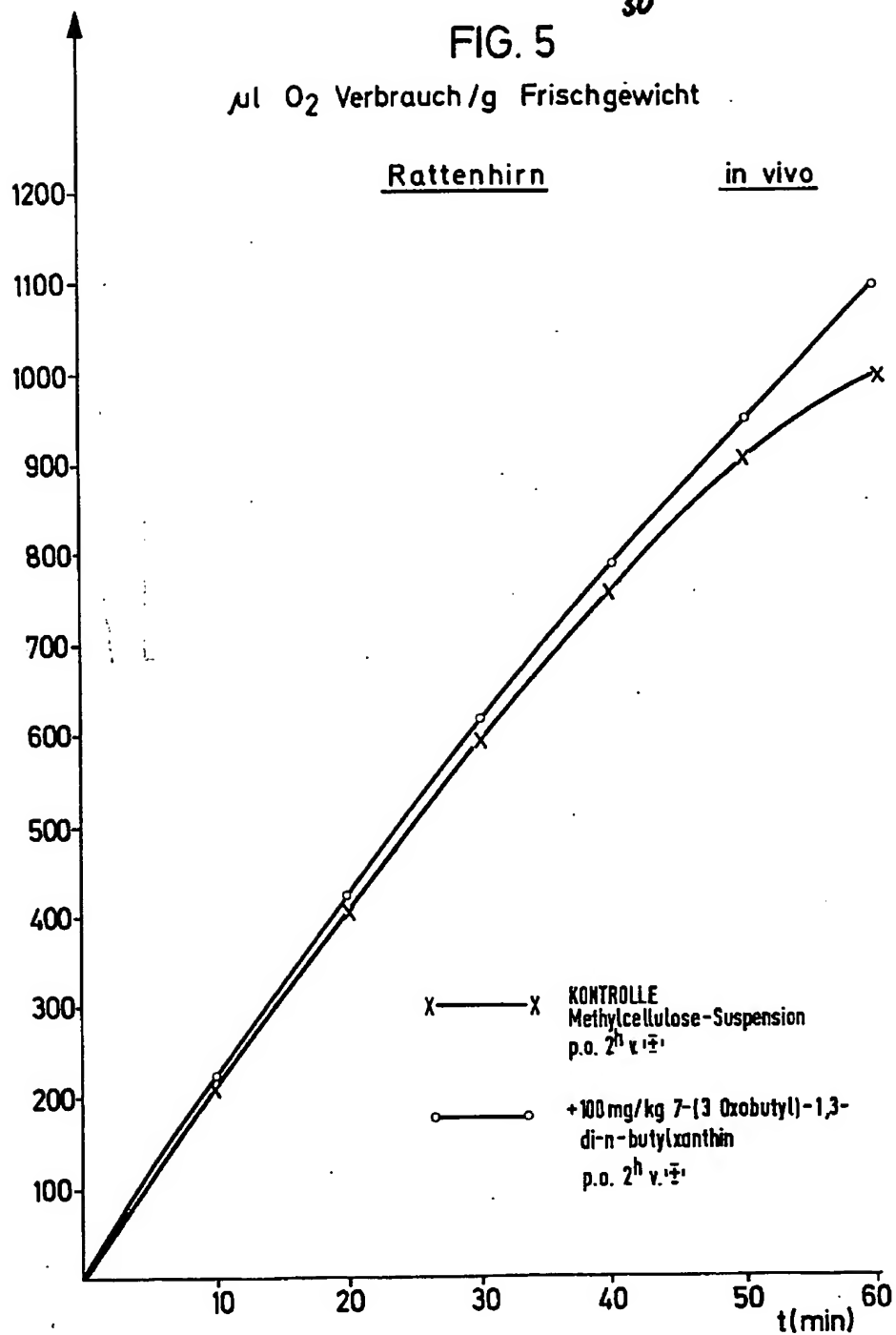
30

FIG. 5

$\mu\text{l O}_2$ Verbrauch / g Frischgewicht

Rattenhirn

in vivo



509830/0934

⑤

Int. Cl. 2:

C 07 D 207-12

⑯ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

DT 24 13 935 A1

⑪

Offenlegungsschrift 24 13 935

⑫

Aktenzeichen: P 24 13 935.3

⑬

Anmeldetag: 20. 3. 74

⑭

Offenlegungstag: 16. 10. 75

⑳

Unionspriorität:

② ③ ④

⑤

Bezeichnung:

4-(Polyalkoxy-phenyl)-2-pyrrolidone

⑦

Anmelder:

Schering AG, 1000 Berlin und 4619 Bergkamen

⑧

Erfinder:

Schmiechen, Ralph, Dr.; Horowski, Reinhard, Dr.; Palenschat, Dieter, Dr.;
Paschelke, Gert; Wachtel, Helmut, Dr.; Kehr, Wolfgang, Dr.; 1000 Berlin

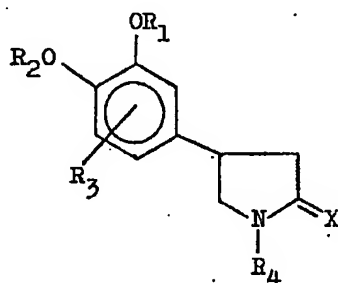
DT 24 13 935 A1

Berlin, den 19. März 1974

2413935

4-(Polyalkoxy-phenyl)-2-pyrrolidone

Die Erfindung betrifft racemische und optisch aktive 4-(Polyalkoxy-phenyl)-2-pyrrolidone der allgemeinen Formel I



(I) ,

worin

R₁ und R₂ gleich oder verschieden sind und Kohlenwasserstoffgruppen mit bis zu 18 C-Atomen oder Alkylgruppen mit 1-5 C-Atomen, die durch ein oder mehrere Halogenatome, Hydroxygruppen, Carboxygruppen, Alkoxygruppen, Alkoxy-carbonyl-, Carboxamido- oder gegebenenfalls substituierte Aminogruppen substituiert sind,

oder

R₁ und R₂ gemeinsam eine Alkylengruppe mit 1 bis 3 C-Atomen,
R₃ ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe,
R₄ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aryl- oder Acylgruppe und
X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom
bedeuten.

- 2 -

HS CG IV 1713

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstädt
Dr. Gerhard Raspé · Dr. Horst Wilzel
Stellv.: Dr. Christian Brühl · Dr. Heinz Hanke
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 83 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0081

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 00 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Dankkettzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 148 7063 00, Bankkettzahl 100 450 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5003, Bankkettzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-352, Bankkettzahl 100 202 00

2413935

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen ein asymmetrisches Kohlenstoffatom und können daher sowohl als Racemate als auch als optische Antipoden vorliegen.

Als Kohlenwasserstoffgruppen R_1 und R_2 kommen gesättigte und ungesättigte, geradkettige und verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen in Betracht, ferner Cycloalkyl- und Cycloalkyl-alkylgruppen mit vorzugsweise 3 bis 7 Kohlenstoffatomen sowie Aryl- und Aralkylgruppen mit vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatomen.

Geeignete Alkylgruppen sind zum Beispiel Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, 2-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, 1,2-Dimethylheptyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl und Stearyl. Die Alkylgruppen können auch ungesättigt sein und zum Beispiel Vinyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, 2-Propinyl, 3-Methyl-2-propenyl usw. bedeuten. Alkylgruppen mit vorzugsweise 1 bis 5 C-Atomen können auch ein- oder mehrfach substituiert sein, beispielsweise durch Halogen, insbesondere Fluor, Chlor und Brom. Beispiele für halogen-substituierte Alkylgruppen sind: 2-Chloräthyl, 3-Chlorpropyl, 4-Brombutyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, 1,1,2-Trifluor-2-chloräthyl, 3,3,3-Trifluorpropyl, 2,2,3,3,3-Pentafluorpropyl, 1,1,1,3,3,3-Hexafluor-2-propyl. Als Substituenten der Alkylgruppen kommen ferner infrage: Hydroxygruppen, zum Beispiel

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstentscheld
Dr. Gerhard Raspe · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Hannso
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 293 u. AG Kamen HRB 0031

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 25 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 100 7004 63, Bankleitzahl 100 40 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/2243, Bankleitzahl 100 70 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-32, Bankleitzahl 100 202 00

als 2-Hydroxyäthyl oder 3-Hydroxypropyl, Carboxygruppen zum Beispiel als Carboxymethyl oder Carboxyäthyl, Alkoxygruppen, wobei jede Alkoxygruppe 1 bis 5 C-Atome enthalten kann, zum Beispiel als Äthoxymethyl, Isopropoxymethyl, 2-Methoxyäthyl, 2-Isopropoxyäthyl, 2-Butoxyäthyl, 2-Isobutoxyäthyl, 3-Pentoxypropyl.

Ferner kommen als vorwiegend endständige Substituenten der Alkylgruppen mit 1 bis 5 C-Atomen infrage: Alkoxy-carbonylgruppen mit 1 bis 5 C-Atomen im Alkoxyrest und Carboxamidogruppen, bei denen der Stickstoff durch Alkylgruppen vorzugsweise mit 1 bis 5 C-Atomen mono- oder disubstituiert sein kann oder Bestandteil eines 4- bis 7-gliedrigen Ringes ist.

Beispiele für Alkoxy-carbonyl- und Carboxamidogruppen sind: Äthoxycarbonylmethyl, 2-Butoxycarbonyläthyl, Diäthylaminocarbonylmethyl, 2-Diäthylaminocarbonyläthyl, 2-Pyrrolidinocarbonyläthyl, Piperazinocarbonylmethyl usw.

Alkylgruppen mit 1 bis 5 C-Atomen können auch endständig substituiert sein mit Aminogruppen, bei denen der Stickstoff gegebenenfalls durch Alkylgruppen mit vorzugsweise 1 bis 5 C-Atomen mono- oder disubstituiert sein kann oder Bestandteil eines 4- bis 7-gliedrigen Ringes ist. Beispiele für N-substituierte Alkylgruppen sind: Aminomethyl, 2-Methylaminoäthyl, 2-Dimethylaminoäthyl, 2-Diäthylaminoäthyl, 3-Dimethylaminopropyl, 3-Äthylmethylaminopropyl, Pyrrolidino, Piperidino, N-Methylpiperazino,

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstentscheid
Dr. Gerhard Ruppel · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Helmut Hannas
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 50 HRB 253 u. AG Kamen HRB 0081

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 1075 00, Bankleitzahl 100 036 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/22/8, Bankleitzahl 100 100 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-352, Bankleitzahl 100 202 00

Hexamethylenimino usw.

Falls R_1 und/oder R_2 in den Verbindungen der allgemeinen Formel I für Cycloalkyl- bzw. Cycloalkyl-alkylgruppen stehen, enthalten diese vorzugsweise 3 bis 7 C-Atome. Bevorzugt sind die Cyclopropyl-, Cyclopropylmethyl-, Cyclopentyl- und Cyclohexylgruppen.

Falls R_1 und/oder R_2 für Aryl- oder Aralkylgruppen stehen, kommen insbesondere die Phenyl- und die Benzylgruppe infrage.

Bevorzugt sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R_2 eine Methylgruppe darstellt.

Als Reste R_4 kommen außer Wasserstoff noch eine niedere Alkylgruppe, wie zum Beispiel Methyl- und Äthylgruppe, ferner eine Arylgruppe, insbesondere die Phenylgruppe, oder eine niedere Acylgruppe, wie zum Beispiel Acetyl-, Propionyl-, Butyryl- und Pivaloylgruppe in Betracht.

Die racemischen und optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel I sind wertvolle neuropsychotrope Heilmittel. Die neuen Verbindungen zeigen zentral-depressive, apomorphin-antagonistische und antinocizeptive Wirkung und weisen damit eine gewisse Ähnlichkeit zum Chlorpromazin auf (Literatur: Modern Problems of Pharmacopsychiatry, Volume 5, Seite 33-44; Janssen P.A.Y., "Chemical and Pharmacological Classification of

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelebach
Dr. Gerhard Raspe - Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn - Dr. Heinz Hannse
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 83 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 00 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-131, Bankleitzahl 100 120 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 128 7006 00, Bankleitzahl 100 120 10
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 703 01
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank AG, Berlin,
Konto-Nr. 14-502, Bankleitzahl 100 203 00

Neuroleptics", edited by Bobon D.P. et al., S. Karger Verlag
Basel, München, Paris, New York (1970)). Andererseits
unterscheiden sich die erfindungsgemäßen Verbindungen vom
Chlorpromazin durch weniger ausgeprägte Reflexbeeinträchtigung,
weniger ausgeprägte sedierende und narkotische Eigenschaften
und andersartige Beeinflussung der biogenen Amine.
So besitzt zum Beispiel 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon
eine gegenüber Chlorpromazin etwa 20fach schwächere barbital-
schlafzeitverlängernde Wirkung.

Die neuen Verbindungen sind durch einen raschen Wirkungs-
eintritt und geringe akute Toxizität gekennzeichnet.

Die günstigen Eigenschaften der neuen Verbindungen waren nicht
zu erwarten, da - wie eigene Versuche zeigten - die entsprechen-
den p- bzw. m-monosubstituierten Phenyl-2-pyrrolidone ein
anderes Wirkungsspektrum oder nur eine geringe Wirkung be-
sitzen.

Das in dem japanischen Patent 70 16 692 beschriebene 4-(4-Chlor-
phenyl)-2-pyrrolidon weist zum Beispiel antikonvulsive Wirkung
auf. Die unsubstituierten Phenyl-2-pyrrolidone sind nur sehr
schwach wirksam.

Aufgrund der oben beschriebenen Wirkungen können die erfindungs-
gemäßen Verbindungen in Form pharmazeutischer Präparate zur
Behandlung verschiedener neurologischer und psychischer Störungen

509842/0951

angewendet werden. Die Herstellung der Präparate erfolgt mit den für die enterale oder parenterale Applikation üblichen Trägerstoffen, wie zum Beispiel Wasser, Alkohol, Gelatine, Gummi arabicum, Milhzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talkum, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykol usw. Die Präparate können in fester Form als Tabletten, Kapseln, Dragées, Suppositorien oder in flüssiger Form als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen.

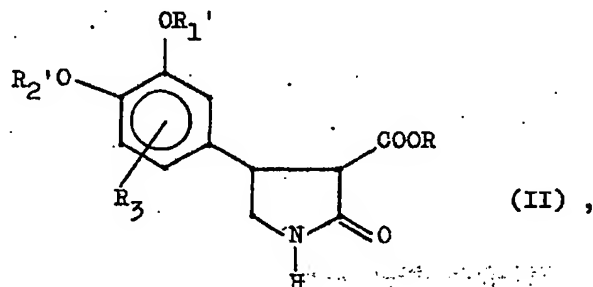
509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstentscheid
Dr. Gerhard Raspé · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Henne
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg HRB 229 u. AG Kamen HRB 0051

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postscheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 106 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 100 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

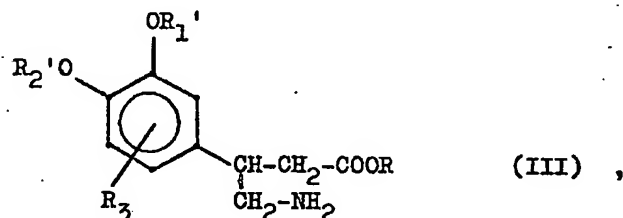
Die neuen 4-(Polyalkoxy-phenyl)-2-pyrrolidone der allgemeinen Formel I können hergestellt werden, indem man in an sich bekannter Weise

- a) 4-(Substituiertes Phenyl)-2-pyrrolidon-3-carbonsäurealkylester der allgemeinen Formel II



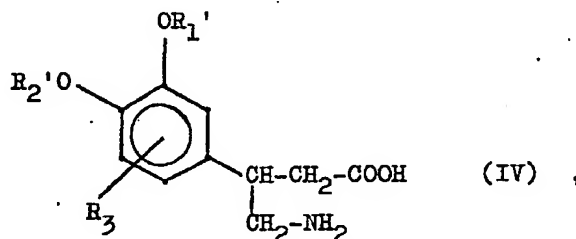
worin R_1' und R_2' entweder R_1 und R_2 oder Wasserstoff bedeuten, R_3 die oben angegebene Bedeutung hat und R eine vorzugsweise niedere Acylgruppe darstellt, verseift und decarboxyliert oder

- b) 3-(Substituiertes Phenyl)-4-amino-buttersäurealkylester der allgemeinen Formel III



worin R_1' , R_2' , R_3 und R die oben angegebene Bedeutung haben, oder ein Säureadditionssalz davon unter Alkoholabspaltung cyclisiert oder

- c) 3-(Substituiertes Phenyl)-4-amino-buttersäure der allgemeinen Formel IV



worin R_1' , R_2' und R_3 die oben angegebene Bedeutung haben, oder ein Säureadditionssalz davon unter Wasserabspaltung cyclisiert und in den nach a), b) oder c) erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls freie Hydroxygruppen (OR_1' oder OR_2') alkyliert oder aryliert, gegebenenfalls die Iminogruppe (NH) alkyliert, aryliert oder acyliert und gegebenenfalls den Carbonylsauerstoff gegen Schwefel austauscht. und, falls Racemate optisch aktiver Verbindungen entstehen, diese gegebenenfalls einer Racematspaltung unterwirft.

Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I wendet man bekannte Methoden an.

509842/0951

Nach Verfahren c) wird die Cyclisierung unter Wasserabspaltung bei Temperaturen zwischen etwa 160 und 280°C vorgenommen. Es ist

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann • Karl Otto Mittelstendscheld
Dr. Gerhard Raspe • Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn • Dr. Holmz Hannes
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Edward v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Mandatsgebiet: AG Charlottenburg, HBR 2911, AG Witten HBR 2001

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 76-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5006, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin.

günstig, im Vakuum zu arbeiten, damit das abgespaltene Wasser leichter entfernt werden kann und der Zutritt von Luftsaurestoff unterbunden wird. Wenn man von den entsprechenden Säureadditionssalzen ausgeht, wird wie unter b) in Gegenwart einer tertiären Base erhitzt.

Die nach a), b) oder c) erhaltenen Verbindungen, in denen R_1' oder R_2' ein Wasserstoffatom bedeutet, müssen anschließend durch O-Alkylierung in die Endprodukte der allgemeinen Formel I überführt werden. Die Alkylierung wird vorzugsweise mit dem entsprechenden R_1 - bzw. R_2 -halogenid oder -tosylat in an sich bekannter Weise durchgeführt. Als Halogenide sind die Chloride, Bromide und Jodide geeignet. Zur Alkylierung wird die Hydroxyverbindung beispielsweise in einem polaren Lösungsmittel gelöst und in Gegenwart einer Base mit dem Alkylierungsmittel auf Temperaturen zwischen 30 und 150°C erhitzt. Als Basen sind beispielsweise Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Alkalialkoholate, wie Natriumäthylat, Kalium-butylat und Kalium-tert.-butylat, geeignet. Als polare Lösungsmittel kommen Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Ketone, wie Aceton und Methylisobutylketon, sowie Alkohole, wie Äthanol, Butanol und tert.-Butanol, infrage.

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstenscheld
Dr. Gerhard Raspe · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Hannes
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 53 HRB 263 u. AG Kamen HRB 0081

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7056 00, Bankleitzahl 10 14 70 61
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 70 50 03
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-382, Bankleitzahl 100 222 00

Alkylierung, Arylierung oder Acylierung der Iminogruppe erfolgen ebenfalls nach bekannten Methoden. So wird die Iminoverbindung ($R_4 = H$) in einem polaren Lösungsmittel gelöst und in Gegenwart eines Salzbildners mit einem Alkyl-, Aryl- oder Acylhalogenid auf etwa 40 bis 150°C erhitzt. Als polare Lösungsmittel können Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Ketone, wie Aceton und Methylisobutylketon, sowie Alkohole, wie Äthanol und Butanol, verwendet werden. Geeignete Salzbildner sind zum Beispiel Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Alkalialkoholate, wie Natriumäthylat, Kalium-tert.-butylat usw. Die Umsetzung mit Halogenaryl, beispielsweise Jodbenzol, kann auch ohne Lösungsmittel, vorzugsweise in Gegenwart von Kupferpulver, durchgeführt werden.

Der Austausch von Carbonylsauerstoff gegen Schwefel wird in derselben Weise durchgeführt, wie er in der Literatur für derartige Verbindungen beschrieben ist.

(Vergleiche hierzu J. W. Scheeren, P.H.J. Ohms, R.J.F. Nivard, Synthesis 1973, 149-151).

Für diesen Zweck ist beispielsweise ein Polysulfid wie Phosphor-pentasulfid in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch in Gegenwart einer Base geeignet. Die Umsetzung kann auch in einer Suspension vorgenommen werden. Geeignete Lösungs- bzw. Suspensionsmittel sind zum Beispiel Acetonitril, Tetrahydrofuran, Diäthyläther, Glykoldimethyläther. Als Basen sind Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat usw. geeignet. Die Umsetzung ist bei 30 bis 120°C nach 3 bis 24 Stunden beendet.

Die Ausgangsverbindungen der Formeln II, III und IV können ebenfalls nach bekannten Methoden, zum Beispiel auf folgende Weise hergestellt werden.

Ausgehend von dem durch R_1' , R_2' , R_3 substituierten Benzaldehyd wird mit Malonsäuredialkylester der entsprechende Benzal-malonsäuredialkylester hergestellt. Der substituierte Benzal-malonsäuredialkylester kann mit Nitromethan in Gegenwart von Tetramethylguanidin über 1-(Substituiertes Phenyl)-2-nitroäthyl-malonsäuredialkylester und anschließende Druckhydrierung unter Verwendung von Raney-Nickel in 4-(Substituiertes Phenyl)-2-pyrrolidon-3-carbonsäurealkylester der allgemeinen Formel II überführt werden.

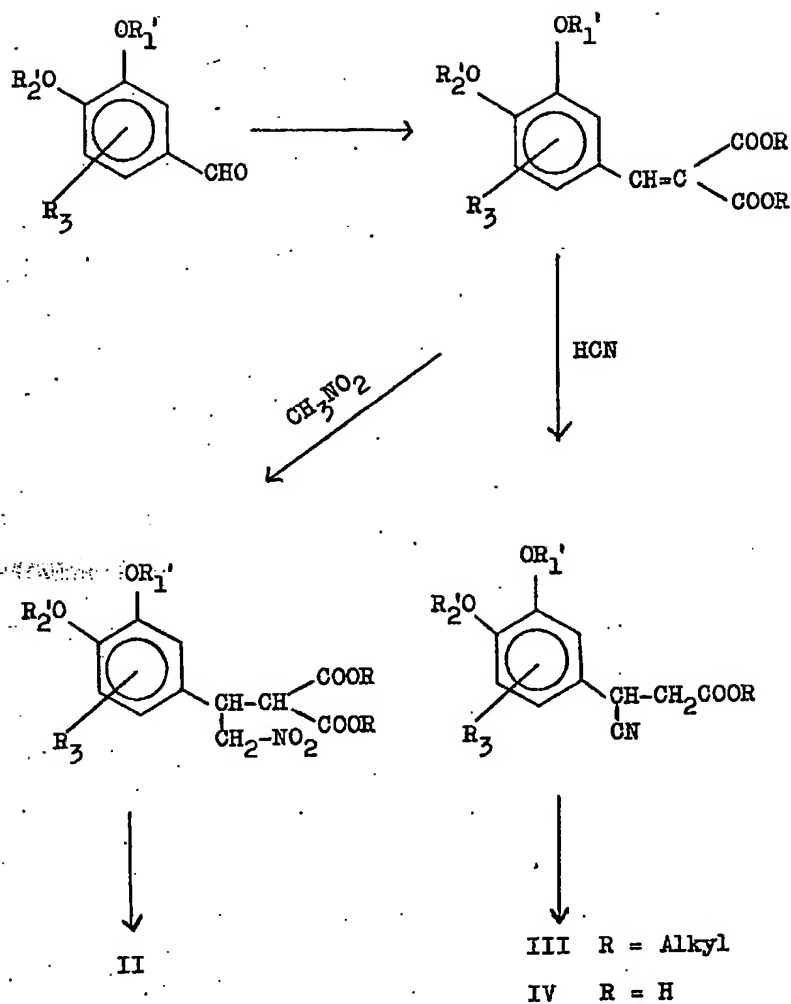
Zur Herstellung von 3-(Substituiertes Phenyl)-4-amino-buttersäurealkylester der allgemeinen Formel III wird an die Doppelbindung des Benzal-malonsäurediesters mit Kaliumcyanid in wäßrigem Alkohol unter Erwärmen auf 60°C HCN angelagert unter gleichzeitiger Abspaltung einer Carbalkoxygruppe, und die Cyano-Verbindung wird in Gegenwart von Platindioxid unter Druck hydriert. Wird die HCN-Anlagerung in der Siedehitze durchgeführt, so entsteht die entsprechende Buttersäure der allgemeinen Formel IV.

Die Umsetzungen von substituierten Benzaldehyd zu den Verbindungen II, III und IV seien anhand des folgenden Reaktionsschemas noch einmal erläutert:

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelstenscheid
Dr. Gerhard Raspé - Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn - Dr. Heinz Hanne
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 53 HRB 263 u. AG Kamen HRB 0051

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 63 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-502, Bankleitzahl 100 202 00



509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstaedt
Dr. Gerhard Raspe · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Hannse
Voritzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Borkum

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 00 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5006, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,

Im folgenden werden die Verfahren näher beschrieben.

Unter üblicher Aufarbeitung wird Extraktion mit dem angegebenen Lösungsmittel, Waschen der organischen Phase mit gesättigter Kochsalzlösung, Trocknen über wasserfreiem Calciumsulfat und Eindampfen im Vakuum bei einer Badtemperatur von 40-45°C verstanden. Auf zusätzliche Behandlung der organischen Phase, wie Waschen mit Säure oder Lauge, wird besonders hingewiesen.

Die angegebenen Ausbeuten sind keine optimalen Werte. Es wurden keine Optimierungsversuche unternommen.

Die Temperaturen werden jeweils in Grad Celsius (°C) angegeben.

Die als Rohprodukt ausgewiesenen Substanzen wurden durch Dünnschichtchromatographie in mindestens 2 Systemen und mit Hilfe von IR-Spektren auf ausreichende Reinheit geprüft. Alle anderen Substanzen sind analysenrein (C-, H-, N-Bestimmungen; IR-, UV- und NMR-Spektren; Dünnschichtchromatographie; zum Teil Titrationen und Gaschromatographie).

Hinter dem auf der Koflerbank bestimmten Schmelzpunkt sind die zur Umkristallisation benutzten Lösungsmittel in () angegeben.

509842/0951

Für Lösungsmittel werden folgende Abkürzungen verwendet:

DMF	Dimethylformamid
EE	Essigester
DIP	Diisopropyläther
W	Wasser
AcOH	Eisessig
Bzl.	Benzol

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II können beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

A) Benzal-malonsäurediäthylester

1 Mol eines entsprechend substituierten Benzaldehyds wird mit 160 g Malonsäurediäthylester (1 Mol), 30 ml Eisessig und 3 ml Piperidin in 1 Liter Benzol bis zur Abspaltung eines Moles Wasser am Wasserabscheider erhitzt. Die benzolische Lösung wird wie üblich aufgearbeitet.

Der in der Literatur noch nicht beschriebene 3-Isobutoxy-4-methoxy-benzaldehyd wird wie folgt hergestellt:

108 g 3-Hydroxy-4-methoxy-benzaldehyd (710 mMol) werden mit 40.5 g Kaliumhydroxyd (723 mMol) und 120 g Isobutylbromid (875 mMol) in 250 ml Äthanol unter Rühren 26 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des Alkohols im Vakuum wird der Rückstand wie üblich mit Essigester aufgearbeitet, aber zusätzlich mit 2 n Natronlauge gewaschen. Aus dem

alkalischen Extrakt werden durch Ansäuern 35 g Ausgangsmaterial zurückgewonnen. Die Ausbeute an 3-Isobutoxy-4-methoxy-benzaldehyd beträgt 80 g.

Schmelzpunkt: 70° (Heptan).

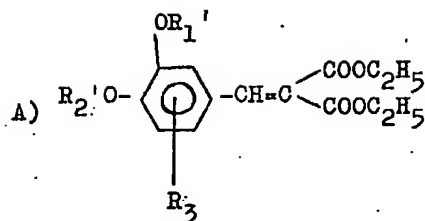
In der folgenden Tabelle sind die Ausbeuten und die Siede- bzw. Schmelzpunkte einiger Verbindungen zusammengestellt.

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelstonscheid
Dr. Gerhard Raspö - Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christen Bruhn - Dr. Heinz Hönnes
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 83 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0001

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commercialbank AG, Berlin, Konto-Nr. 102 7000 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/2400, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft AG - Filiale Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-002, Bankleitzahl 100 700 00

2413935



	R ₁ '	R ₂ '	R ₃	Ausbeute (% d. Theorie)	Siedepunkt, Schmelzpunkt (Umkristalli- sationsmittel)
a	-CH ₃	-CH ₃	-H	70	K _{0,6} 185-189°
b	-CH ₂ -	-CH ₃	-H	53	K _{0,4} 172°
c	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-H	88	K ₁ 227-289°
d	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂ -	-CH ₃	-H	95	K _{0,1} 190-192°
e	-H	-CH ₃	-H	78	K ₁ 213-215°C F. 86° (DIP)
f	-CH ₃	-H	-H	77	- F. 121° (DIP)
g	-CH ₃	-CH ₃	2-OCH ₃	100	Rohprodukt (DC, IR)
h	-CH ₃	-CH ₃	5-OCH ₃	75	K _{0,2} 180-182° F. ~70°
i	-CH ₃	-CH ₃	6-OCH ₃	90	F. 100° (DIP)

- 18 -

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstentscheld
Dr. Gerhard Raspe · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Mannse
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 293 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 09 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1176-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 106 7006 00, Bankleitzahl 100 406 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Mandala-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14 106, Bankleitzahl 100 000 00

B) 1-(Substituiertes Phenyl)-2-nitroäthyl-malonsäurediäthylester

500 mM des entsprechenden Benzalmalonsäurediäthylesters (siehe A) werden in 250 ml Nitromethan gelöst und unter Rühren bei 0° mit 12,7 ml Tetramethylguanidin versetzt. Nach Abklingen der exothermen Reaktion läßt man noch 18 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Die Reaktionsmischung wird wie üblich mit Essigester aufgearbeitet, aber zusätzlich mit 2 n Salzsäure gewaschen. Die für die Beispiele B b und B c erforderlichen Acetoxy-methoxy-benzal-malonester werden wie folgt hergestellt:

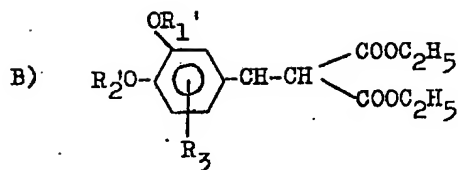
150 g (3-Hydroxy-4-methoxy-benzal)-malonsäurediäthylester (510 mMol) (s. Ae) werden in 450 ml Pyridin gelöst, und unter Eiskühlung werden 57 ml Essigsäureanhydrid (604 mM) zuge-
tropft. Nach 18-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird das Pyridin im Vakuum abgezogen. Die übliche Aufarbeitung mit Essigester ergibt 163 g (3-Acetoxy-4-methoxy-benzal)-malonsäurediäthylester (95 % der Theorie) Schmelzpunkt: 75-77° (Diisopropyläther).

Analog wird das (4-Hydroxy-3-methoxy-benzal)-malonat (s. A f) zur entsprechenden 4-Acetoxy-3-methoxy-Verbindung acetyliert. Ausbeute: 95 %. Schmelzpunkt: 51 ° (Diisopropyläther-Petroläther).

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelstentscheld
Dr. Gerhard Raspe - Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn - Dr. Heinz Hannse
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 831188 203 u. AG Kamen HRB 0001

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7024 00, Bankleitzahl 100 200 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 211/5008, Bankleitzahl 100 100 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-352, Bankleitzahl 100 200 00



	R ₁ '	R ₂ '	R ₃	Ausbeute (% der Theorie)	Schmelzpunkt (Umkristalli- sationsmittel)
a	-CH ₃	-CH ₃	-H	59	75° (Methylen- chlorid-DIP)
b	-COCH ₃	-CH ₃	-H	95	Rohprodukt (DC, IR)
c	-CH ₃	-COCH ₃	-H	95	Rohprodukt (DC, IR)
d	-CH ₃	-CH ₃	2-OCH ₃	65	Chromatographie an SiO ₂ (Cyclohexan-Essig- ester 1 : 1)
e	-CH ₃	-CH ₃	6-OCH ₃	70	Chromatographie an SiO ₂ (Cyclohexan-Essig- ester 1 : 1)

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstentschold
Dr. Gerhard Rasch · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Hamann
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 03 HRB 233 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 103 700 00, Bankleitzahl 100 40 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241-660, Bankleitzahl 100 70 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 2 12 60

2413935

C) 4-(Substituiertes Phenyl)-2-pyrrolidon-3-carbonsäure-äthyl-
ester (II)

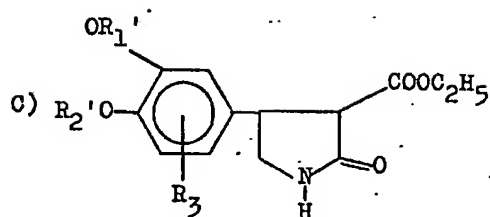
300 mMol des entsprechenden 1-Phenyl-2-nitro-äthyl-malon-
säure-diäthylesters werden in 700 ml Methanol gelöst und
mit ca. 10 g Raney-Nickel bei 60° und 95 Atmosphären Druck
bis zur Aufnahme von 3 Mol Wasserstoff hydriert. Anschließend
wird vom Katalysator abfiltriert, im Vakuum eingeengt und
der ölige Rückstand umkristallisiert.

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelscheld
Dr. Gerhard Raspe · Dr. Kurt Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Hannse
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenhagen HRB 281 u. AG Kamen HRB 1002

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175 101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commercialbank AG, Berlin, Konto-Nr. 128 7006 00, Bankleitzahl 100 100 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 211/5003, Bankleitzahl 100 703 00
Berliner Handels-Gesellschaft — F. in der Bank —, Berlin.

2413935



	R ₁ '	R ₂ '	R ₃	Ausbeute (% der Theorie)	Schmelzpunkt (Umkristallisations- mittel)
a	-CH ₃	-CH ₃	-H	84	106° (EE)
b	-H	-CH ₃	-H	70	125° (EE-DIP) (Abspaltung der Acetylgruppe bei Hydrierung und Aufarbeitung)
c	-CH ₃	-COCH ₃	-H	62	172° (EE)
d	-CH ₃	-CH ₃	2-OCH ₃	60	99° (EE-DIP)
e	-CH ₃	-CH ₃	6-OCH ₃	20	131° (Äthanol)

509842/0951

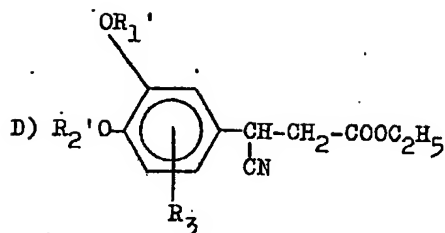
Die Verbindungen der allgemeinen Formel III können zum Beispiel auf folgende Weise hergestellt werden:

D) 3-(Substituiertes Phenyl)-3-cyano-propionsäure-äthylester

100 mM eines entsprechenden Benzal-malonesters (siehe A) werden in 180 ml Äthanol mit der Lösung von 6,5 g Kaliumcyanid (100 mMol) in 25 ml Wasser versetzt und 7 Stunden auf 60°C erwärmt. Nach 18-stündigem Stehen bei Raumtemperatur werden die Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand in der üblichen Weise mit Essigester einschließlich einer Extraktion mit 1 n Natronlauge aufgearbeitet. Aus dem Natronlaugeextrakt lassen sich gegebenenfalls durch Ansäuern die entsprechenden 3-Phenyl-3-cyano-propionsäure-äthylester erhalten.

509842/0951

2413935



	R ₁ '	R ₂ '	R ₃	Ausbeute (% der Theorie)	Siedepunkt, Schmelzpunkt, Umkristallisations- mittel
a	-CH ₃	-CH ₃	-H	85	K _{0,1} 177-182°
b		-CH ₂ -	-H	82	Rohprodukt (DC, IR)
c		-CH ₂ CH ₂ -	-H	84	Rohprodukt (DC, IR)
d	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	83	Rohprodukt (DC, IR)
e	-CH ₃	-H	-H	91	Rohprodukt (DC, IR)
f	-CH ₃	-CH ₃	5-OCH ₃	60	F. 84° (EtOH)

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstentscheid
Dr. Gerhard Haspe · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Henne
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 83 HRB 203 u. AG Kamen HRB 0001

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postscheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 100 7008 00, Bankleitzahl 100 490 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

E) 3-(Substituiertes Phenyl)-4-amino-buttersäure-äthylester-
hydrochlorid (III)

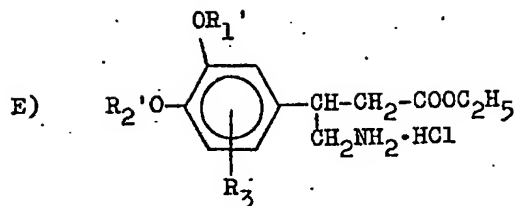
50 mM eines 3-Phenyl-3-cyano-propionsäureäthylesters werden in 60 ml Eisessig über 1 g Platinoxid bei Raumtemperatur und 100 Atmosphären bis zur Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff hydriert, es wird vom Katalysator abgesaugt und nach Zugabe von 25 ml 2 n methanolischer Salzsäure im Vakuum auf ein kleines Volumen eingedampft.

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstencheid
Dr. Gerhard Raspe · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Hannas
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 83 HRB 263 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 103 7036 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5000, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 21 03

2413935



	R_1'	R_2'	R_3	Ausbeute (% der Theorie)	Schmelzpunkt (Umkristalli- sationsmittel)
a	$-CH_3$	$-CH_3$	$-H$	90	F. 185° (ACOH)
b		$-CH_2-$	$-H$	79	Rohprodukt (DC, IR)
c		$-CH_2CH_2-$	$-H$	100	Rohprodukt (DC, IR)
d	$-CH_2CH(CH_3)_2$	$-CH_3$	$-H$	63	F. 124° (EE)
f	$-CH_3$	$-CH_3$	$5-OCH_3$	100	Rohprodukt (DC, IR)
g	$-CH_3$	$-H$	$-H$	100	Rohprodukt (DC, IR)

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Millaistenscheid
Dr. Gerhard Raspe · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Hanneke
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00

2413935

Die Verbindungen der allgemeinen Formel IV lassen sich wie folgt herstellen:

F) 3-(Substituiertes Phenyl)-3-cyano-propionsäure

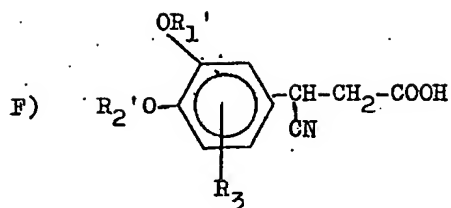
Durch Umsetzung eines entsprechend substituierten Benzal-malonesters (siehe unter A) mit Kaliumcyanid in gleichen Mengenverhältnissen und gleichen Reaktionszeiten wie unter D beschrieben, jedoch in der Siedehitze, werden die 3-(Substituiertes Phenyl)-3-cyano-propionsäuren erhalten. Sie werden nach Abdampfen der Lösungsmittel, Aufnehmen des Rückstandes in Wasser, Waschen mit Essigester und Ansäuern der wäßrigen Phase isoliert und durch Kristallisation gereinigt.

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelstentscheld
Dr. Gerhard Raspé - Dr. Horst Witzel
Beiliv.: Dr. Christian Bruhn - Dr. Heinz Mannse
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Für die Gesellschaft: Berlin und Bonn

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 85 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1173-101, Dankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7106 03, Bankleitzahl 100 433 50
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5608, Bankleitzahl 100 700 00

2413935



	R ₁ '	R ₂ '	R ₃	Ausbeute (% der Theorie)	Schmelzpunkt (Umkristalli- sationsmittel)
a	-CH ₃	-CH ₃	-H	54	F. 133-135° (Äthanol)
b		-CH ₂ -	-H	63	Rohprodukt (DC, IR)
c		-CH ₂ CH ₂ -	-H	76	Rohprodukt (DC, IR)
d	-CH ₃	-CH ₃	5-OCH ₃	78	Rohprodukt (DC, IR)

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelstentscheid
Dr. Gerhard Raspe - Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn - Dr. Heinz Harms
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 63 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0081

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5006, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 822 00

G) 3-(Substituiertes Phenyl)-4-amino-buttersäure-hydrochlorid (IV)

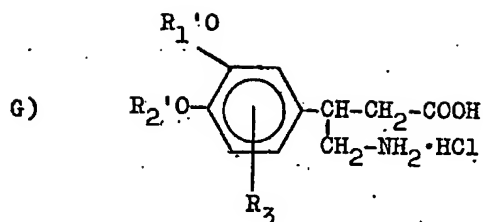
100 mM 3-(Substituiertes Phenyl)-3-cyano-propionsäure
(siehe F) werden in 200 ml Eisessig unter Zusatz von 9,5 ml
konzentrierter Salzsäure über 3 g Platindioxyd bei Raum-
temperatur und 100 Atmosphären bis zur Aufnahme von 2 Mol
Wasserstoff hydriert. Es wird vom Katalysator abfiltriert und
im Vakuum eingedampft. Durch Kristallisation des meist öligen
Rückstandes werden die 3-(Substituiertes Phenyl)-4-amino-
buttersäure-hydrochloride erhalten.

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelstaedt
Dr. Gerhard Raspe - Dr. Horst Witzel
Beitrag: Dr. Christian Bruhn - Dr. Heinz Harnse
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 61 188 999 II AG Kamen 188 999

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7526 30, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 741/5003, Bankleitzahl 100 700 30
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank - Berlin.

- 29 -



	R_1'	R_2'	R_3	Ausbeute (% der Theorie)	Schmelzpunkt (Umkristalli- sationsmittel)
a	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$	50	F. 220° (Z.) (ACOH)
b		$-\text{CH}_2-$ F	$-\text{H}$	43	F. 210° (ln-HCl)
c		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$-\text{H}$	52	F. 207° (Äthanol-DIP)
d	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$5-\text{OCH}_3$	45	F. 204° (Isopropanol)

- 30 -

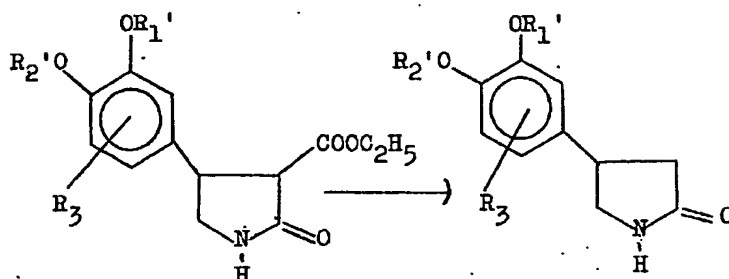
509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstaedt
Dr. Gerhard Raspé · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Helmut Hanneke
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Barmen
Handelsregister: AG F. K. H. Hamburg Nr. 100 966 u. AG Wesen Nr. 89

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 106 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank - Berlin.

Beispiel 1

4-(Substituiertes Phenyl)-2-pyrrolidone



50 mM eines 4-(Substituiertes Phenyl)-2-pyrrolidon-3-carbonsäure-
äthylesters (gemäß C) werden mit 200 ml Äthanol und 60 ml
1 n Natronlauge 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren
der Lösungsmittel im Vakuum wird der Rückstand in Essigester
aufgenommen und mit Wasser gegebenenfalls unter Zusatz von
etwas Natronlauge extrahiert. Aus der wäßrigen Phase wird
nach Kochsalzsättigung die 4-(Substituiertes Phenyl)-2-pyrroli-
don-3-carbonsäure mit 5 n Salzsäure ausgefällt. Nach einigem
Stehen in der Kälte wird abgesaugt und mit wenig Eiswasser ge-
waschen. Die Decarboxylierung der Pyrrolidon-carbonsäure erfolgt
durch Erhitzen auf 200°C im Vakuum bis zur Beendigung der CO₂-
Entwicklung. Der Rückstand wird gegebenenfalls unter Kohlezusatz
umkristallisiert.

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelsteinscheld
Dr. Gerhard Ruspé · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Hahnse
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Mandaterteiler: AG Pharmatenkuren 61 MDD 999 11 AG Kamen MDD 999 11

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 100 7008 60, Bankleitzahl 100 421 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 10
Berliner Handels-Gesellschaft · Frankfurter Bank -, Berlin,

	R ₁	R ₂	R ₃	Ausbeute (% der Theorie)	Siedepunkt, Schmelzpunkt (Umkristalli- sationsmittel)
a	-CH ₃	-CH ₃	-H	81	120° (W)
b	-H	-CH ₃	-H	45	144° (Isopropanol)
c	-CH ₃	-H	-H	40	K _{0,6} 230° *)
d	-CH ₃	-CH ₃	2-OCH ₃	57	93° (EE)
e	-CH ₃	-CH ₃	6-OCH ₃	65	103° (EE)

*) Chromatographie an Kieselgel (Bzl.AcOH-H₂O, 10:10:1) unter gleichzeitiger Verseifung der 4-Acetoxygruppe.

- 1 a) 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 1 b) 4-(3-Hydroxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 1 c) 4-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 1 d) 4-(2,3,4-Trimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 1 e) 4-(3,4,6-Trimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.

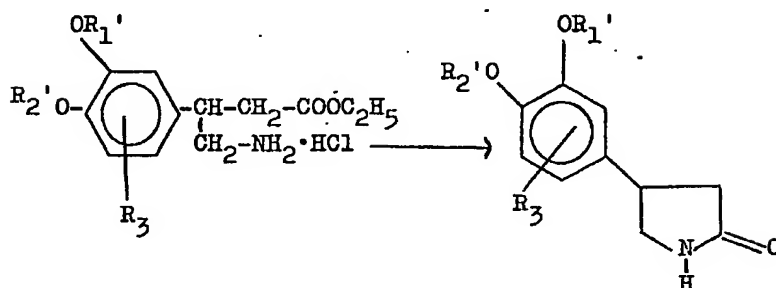
509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelstonscheid
Dr. Gerhard Raspe - Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhm - Dr. Heinz Hännse
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 63 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0081

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 100 705 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

Beispiel 2

4-(Substituiertes Phenyl)-2-pyrrolidone



Verfahren I

10 mM eines 3-(Substituierten Phenyl)-4-amino-buttersäure-äthylester-hydrochlorids werden in 15 ml Dimethylformamid gelöst, mit 1,4 ml Triäthylamin (10 mM) versetzt und 6 Stunden auf 70°C erwärmt. Nach dem Eindampfen im Vakuum wird wie üblich mit Essigester aufgearbeitet.

Verfahren II

Unter Rühren werden 10 mM eines 3-(Substituierten Phenyl)-4-amino-buttersäure-äthylester-hydrochlorids und 1,4 ml Triäthylamin (10 mM) in 50 ml Benzol bis zur negativen Ninhydrinreaktion zum Sieden erhitzt und wie üblich aufgearbeitet.

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstenscheld
Dr. Gerhard Raspe · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Hannse
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Handelsregister Berlin, AG Handelsregister Bergkamen

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 490 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5006, Bankleitzahl 100 730 10
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,

2413935

	Verfahren	R ₁	R ₂	R ₃	Ausbeute (% der Theorie)	Siedepunkt, Schmelzpunkt (Umkristalli- sationsmittel)
a	I	-CH ₃	-CH ₃	-H	63	F. 120° (W)
b	II	-CH ₂ -		-H	49	F. 157° (EE)
c	II	-CH ₂ CH ₂ -		-H	54	F. 104° (EE)
d	II	-CH ₂ CH (CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	50	F. 150° (EE)
e	I	-CH ₃	-H	-H	10	K _{0,6} 230°, Chroma- tographie an SiO ₂ (Bzl-AcOH-H ₂ O, 10:10:1)
f	II	-CH ₃	-CH ₃	5-OCH ₃	72	F. 129° (W)

- 2 a) 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 2 b) 4-(3,4-Methylendioxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 2 c) 4-(3,4-Äthyldioxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 2 d) 4-(3-Isobutoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 2 e) 4-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 2 f) 4-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.

509842/0951

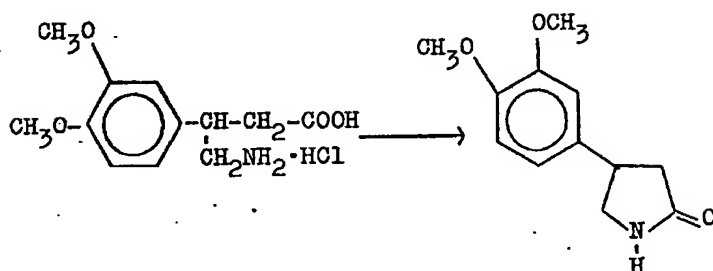
Vorstand: Hans-Jürgen Hemann · Karl Otto Mittelstenscheld
 Dr. Gerhard Raspé · Dr. Horst Wittzel
 Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Hannse
 Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
 Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
 Handelsregister: AG Charlottenburg 83 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
 Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
 Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 168 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
 Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
 Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
 Konto-Nr. 14-382, Bankleitzahl 100 202 00

2413935

Beispiel 3

4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon



2,76 g 4-Amino-3-(3,4-dimethoxy-phenyl)-buttersäure-hydrochlorid werden mit 1,4 ml Triäthylamin (10 mM) in 1-2 ml Äthanol versetzt und anschließend im Vakuum (0,4-0,6 Torr) auf 200-210° erhitzt, bis durch eine Tüpfelprobe mit Ninhydrin keine freie Aminosäure mehr nachweisbar ist. Der Rückstand ergibt bei üblicher Aufarbeitung mit Essigester 1,26 g 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon (57 % d. Theorie).
Schmelzpunkt: 120° C (Wasser).

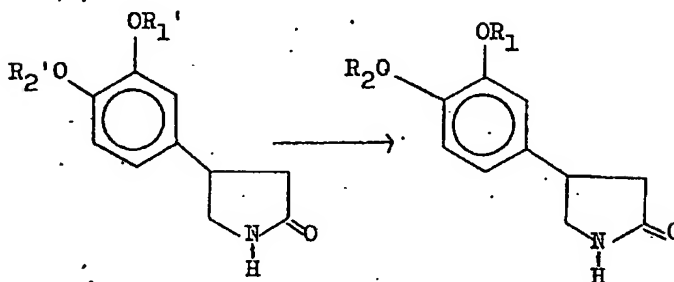
509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelstenscheid
Dr. Gerhard Rospé - Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn - Dr. Heinz Mannse
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 53 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0081

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11
Postschack-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7095 00, Bankleitzahl 1 1 1 1 1 1
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5003, Bankleitzahl 103 1 1 1 1
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

Beispiel 4

4-(Alkoxy-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidone



Methode A

10 mM eines 4-(Hydroxy-alkoxy-phenyl)-2-pyrrolidons werden in 5 ml Dimethylformamid gelöst, unter Eiskühlung mit 500 mg einer 50-%igen Natriumhydrid-Paraffinöl-Suspension (10,5 mM) versetzt und langsam unter Rühren auf 60°C erwärmt. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung werden bei 0°C 11 mM des entsprechenden R-Halogenids und 100 mg Natriumjodid in 3 ml Dimethylformamid zugegeben und 3 Stunden unter Rühren auf 100°C erwärmt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wie üblich mit Essigester einschließlich einer Extraktion mit 2 n Natronlauge aufgearbeitet.

Methode B

10 mM eines 4-(Hydroxy-alkoxy-phenyl)-2-pyrrolidons, 11 mM des entsprechenden Halogenids und 1,45 g Kaliumcarbonat (10,5 mM)

2413935

werden in 30 ml Aceton 38 Stunden unter Rühren zum Sieden erhitzt. Der nach dem Absaugen der anorganischen Salze und Eindampfen im Vakuum verbleibende Rückstand wird wie bei Methode A aufgearbeitet.

Methode C

10 mM eines 4-(Hydroxy-alkoxy-phenyl)-2-pyrrolidons werden in 22 ml 0,5 n Natriumbutylatlösung in Butanol gelöst und mit 11 mM des entsprechenden Halogenids 10 Stunden unter Rühren zum Sieden erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei Methode A beschrieben.

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstenscheld
Dr. Gerhard Rispé · Dr. Horst Vitzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Hanne
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 62 HRB 263 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commercialbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 700 00, Bankleitzahl 100 403 10
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5000, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft, — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-262, Bankleitzahl 100 26 20

2413935

$R_2 = \text{CH}_3$	R_1	Methode	Ausbeute (% d.Theorie)	Schmelzpunkt (Umkristallisations- mittel)
a	$-\text{C}_2\text{H}_5$	C	62	123° (EE)
b	$-\text{C}_3\text{H}_7$	B	42	124° (EE-DIP)
c	$-\text{C}_4\text{H}_9$	C	47	125° (DIP)
d	$-\text{C}_6\text{H}_{13}$	A	48	119° (EE-DIP)
e	$-\text{CH}-\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	A	44	123° (EE-DIP)
f	$-\text{CH}-\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	B	41	105° (EE-DIP)
g	$-\text{CH}_2-\text{CH}-\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	B	40	150° (EE)
h	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	B	46	104° (EE-DIP)
i	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}-\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	B	38	123° (EE-DIP)
k	$-\text{CH}_2\text{OCH}_3$	A	38	94° (verreiben mit DIP)
l	$-\text{CH}_2-\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	A	56	117° (EE-Petrol- äther)
m	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	A	34	108° (EE)
n	$-\text{CH}_2\text{CF}_3$	B	36	110° (EE)
o	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	A	57	132° (EE)
p	C_6H_5	K_2CO_3 , $\text{J}-\text{C}_6\text{H}_5$ DMF 30' 130°	71	132° (EE)

509842/0951

$R_1 = \text{CH}_3$	R_2	Methode	Ausbeute (% der Theorie)	2413935 Schmelzpunkt (Umkristallisations- mittel)
q	$-\text{C}_2\text{H}_5$	C	47	168° (EE)
r	$-\text{C}_4\text{H}_9$	C	62	118° (DIP)
s	$-\text{CH}_2-\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	A	53	95° (EE)

- 4 a) 4-(3-Äthoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 4 b) 4-(3-Propoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 4 c) 4-(3-Butoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 4 d) 4-(3-Hexyloxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 4 e) 4-(3-Isopropoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 4 f) 4-(3-[1-Methyl-propoxy]-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 4 g) 4-(3-Isobutoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 4 h) 4-(3-Allyloxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 4 i) 4-(3-[3-Methyl-2-butenyloxy]-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 4 k) 4-(3-Methoxymethoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 4 l) 4-(3-Diäthylaminocarbonylmethoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 4 m) 4-(3-[2-Hydroxyäthoxy]-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 4 n) 4-(3-[2,2,2-Trifluoräthoxy]-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 4 o) 4-(3-Benzylloxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 4 p) 4-(3-Phenoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 4 q) 4-(3-Methoxy-4-äthoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 4 r) 4-(3-Methoxy-4-butoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 4 s) 4-(3-Methoxy-4-diäthylaminocarbonylmethoxy-phenyl)-
 2-pyrrolidon.

509842/0951

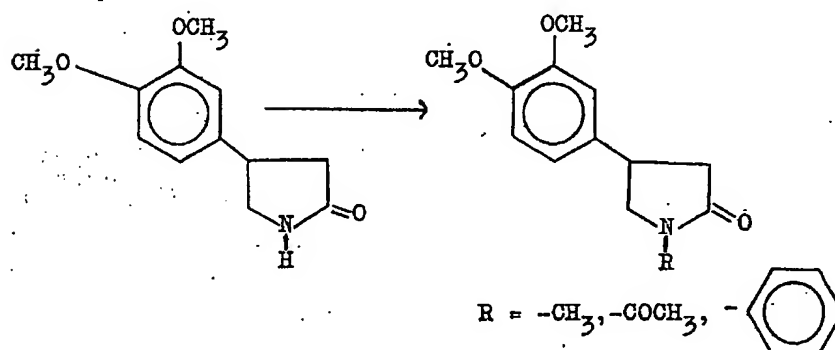
- 39 -

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelstentscheld
 Dr. Gerhard Raspé - Dr. Horst Witzel
 Stellv.: Dr. Christian Bruhn - Dr. Heinz Hanneke
 Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzkoppen
 Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
 Handelsregister: AG Charlottenburg 83 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 25 - Postfach 65 03 11
 Postscheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
 Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 103 7005-0, Bankleitzahl 103 40 00
 Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/2508, Bankleitzahl 100 70 10
 Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank - Berlin,
 Konto-Nr. 14-302, Bankleitzahl 100 202 00

Beispiel 5

1-Substituierte-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidone



a) 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-1-methyl-2-pyrrolidon

2,21 g 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon (10 mM) werden in 15 ml Dimethylformamid gelöst, unter Eiskühlung mit 530 mg einer 50%igen Natriumhydrid-Paraffin-Suspension (11 mM) versetzt und langsam unter Rühren auf 60° erwärmt. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung werden 1,56 g Methyljodid (11 mM) in 5 ml Dimethylformamid bei 0°C zuge-
tropft und 15 Minuten auf 50°C erwärmt. Anschließend wird

509842/0951

2413935

in Wasser gegossen, mit Essigester wie üblich aufgearbeitet.

Ausbeute: 1,3 g 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-1-methyl-2-pyrrolidon (55 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 69°C (Diisopropyläther).

b) 1-Acetyl-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon

Unter Verwendung von 0,86 g Acetylchlorid (11 mM) anstelle des Methyljodids wird analog a) das 1-Acetyl-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon erhalten.

Ausbeute: 1,4 g (53 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 135°C (Äthanol).

c) 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-1-phenyl-2-pyrrolidon

2,21 g 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon (10 mM), 3,5 g Jodbenzol (17 mM), 1,44 g Kaliumcarbonat (10,4 mM) und 100 mg Kupferpulver werden 2 Stunden auf 180°C erwärmt. Die übliche Aufarbeitung mit Essigester ergibt 2,2 g 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-1-phenyl-2-pyrrolidon (74 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 104°C (Essigester/Diisopropyläther).

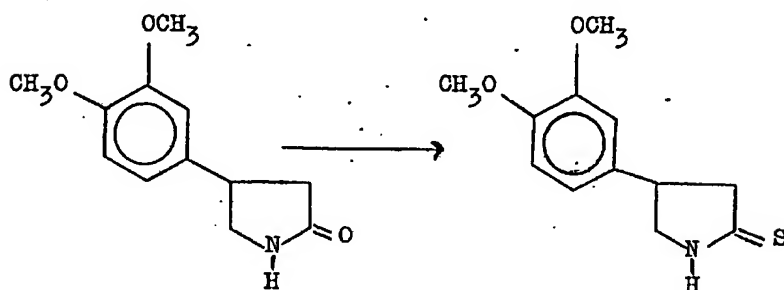
509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelscheid
Dr. Gerhard Raspe · Dr. Horst Vitzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Hanneke
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1172-101, Bankleitzahl 100 100 13
Berliner Commercialbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 706 00, Bankleitzahl 100 500 10
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241 550 00, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft AG - Frankfurter Bank AG, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 200 00

Beispiel 6

4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-pyrrolidin-2-thion



1,98 g 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon (9 mM) und 5,4 g Phosphorpentasulfid (5,4 mM) werden in einem Gemisch aus 9 ml Acetonitril und 9 ml Glykoldimethyläther suspendiert. Bei Raumtemperatur werden unter Rühren 1,4 g Natriumhydrogencarbonat (18 mM) in kleinen Portionen zugegeben. Während des 1,5 stündigen Nachrührens geht die Suspension erst in Lösung, und das gewünschte 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-pyrrolidin-2-thion kristallisiert kurz darauf aus. Man gießt in Eiswasser und saugt ab.

Ausbeute: 1,57 g (78 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 151-152°C (Äthanol).

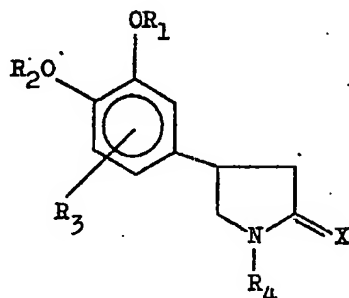
509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelstentscheld
Dr. Gerhard Raspé - Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn - Dr. Heinz Hannse
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Barmkamen

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 00 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 103 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5006, Bankleitzahl 100 700 00

P a t e n t a n s p r ü c h e

- (1.) Racemische und optisch aktive 4-(Polyalkoxy-phenyl)-
2-pyrrolidone der allgemeinen Formel I



worin

R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und Kohlenwasserstoffgruppen mit bis zu 18 C-Atomen oder Alkylgruppen mit 1-5 C-Atomen, die durch ein oder mehrere Halogenatome, Hydroxygruppen, Carboxygruppen, Alkoxygruppen, Alkoxycarbonyl-, Carboxamido- oder gegebenenfalls substituierte Aminogruppen substituiert sind, oder

R_1 und R_2 gemeinsam eine Alkylengruppe mit 1 bis 3 C-Atomen,

R_3 ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe,

R_4 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aryl- oder Acylgruppe und

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeuten.

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelstentscheld
Dr. Gerhard Raspe - Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn - Dr. Heinz Hannse
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Edoard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 02 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1) 75-121, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 1057006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/2408, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank - Berlin

- 2.) 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 3.) 4-(2,3,4-Trimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 4.) 4-(3,4,6-Trimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 5.) 4-(3-Methylendioxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 6.) 4-(3,4-Äthyldioxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 7.) 4-(3-Isobutoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 8.) 4-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 9.) 4-(3-Äthoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 10.) 4-(3-Propoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 11.) 4-(3-Butoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 12.) 4-(3-Hexyloxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 13.) 4-(3-Isopropoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 14.) 4-(3-[1-Methyl-propoxy]-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 15.) 4-(3-Isobutoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstenscheld
Dr. Gerhard Haspe · Dr. Horst Wiltzel
Stellv.: Dr. Christien Bruhn · Dr. Helmut Hanneke
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 63 HRB 283 u. AG Kamen HRB 2051

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 100 7003 00, Bankleitzahl 103 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241 5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-352, Bankleitzahl 100 232 00

- 16.) 4-(3-Allyloxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 17.) 4-(3-(3-Methyl-2-butenyloxy)-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 18.) 4-(3-Methoxymethoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 19.) 4-(3-Diäthylaminocarbonylmethoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 20.) 4-(3-(2-Hydroxyäthoxy)-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 21.) 4-(3-(2,2,2-Trifluoräthoxy)-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 22.) 4-(3-Benzylloxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 23.) 4-(3-Phenoxymethoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 24.) 4-(3-Methoxy-4-äthoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 25.) 4-(3-Methoxy-4-butoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 26.) 4-(3-Methoxy-4-diäthylaminocarbonylmethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 27.) 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-1-methyl-2-pyrrolidon.
- 28.) 1-Acetyl-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstentscheld
Dr. Gerhard Raspe · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Hanneke
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Stitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 53 HRB 293 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin West 11 75-101, Bank für Sozialleistungen 100 100 10
Berliner Commercialbank AG, Berlin, Konto-Nr. 103 700 00, Bankleitzahl 103 403 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241 5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft AG · Frankfurter Bank AG, Berlin,
Konto-Nr. 1-262, Bankleitzahl 100 202 00

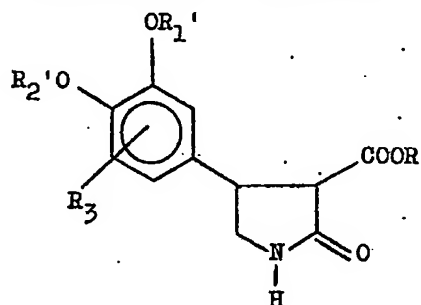
2413935

29.) 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-1-phenyl-2-pyrrolidon.

30.) 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-pyrrolidin-2-thion.

31.) Verfahren zur Herstellung der neuen 4-(Polyalkoxy-phenyl)-2-pyrrolidone der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

a) 4-(Substituiertes Phenyl)-2-pyrrolidon-3-carbonsäure-alkylester der allgemeinen Formel II



(II)

worin R_1' und R_2' entweder R_1 und R_2 oder Wasserstoff bedeuten,

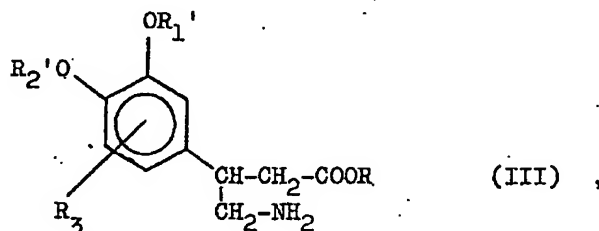
R_3 die oben angegebene Bedeutung hat und R eine vorzugsweise niedere Acylgruppe darstellt, verseift und decarboxyliert oder

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstenschild
Dr. Gerhard Raspé · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Hannas
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Stitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0081

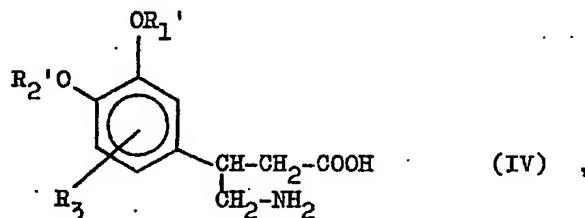
Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 104 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5009, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14 500, Bankleitzahl 100 000 00

- b) 3-(Substituiertes Phenyl)-4-amino-buttersäurealkylester
der allgemeinen Formel III



worin R_1' , R_2' , R_3 und R die oben angegebene Bedeutung haben, oder ein Säureadditionssalz davon unter Alkoholabspaltung cyclisiert oder

- c) 3-(Substituiertes Phenyl)-4-amino-buttersäure der allgemeinen Formel IV



509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hemann - Karl Otto Mittelstentscheid
Dr. Gerhard Raspe - Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn - Dr. Heinz Henne
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
AG-Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 53 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0081

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 64 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 79-101, Bankleitzahl 103 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 103 7006 61, Postleitzahl 100 40
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/2526, Bankleitzahl 100 701 01
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank - Berlin,
Konto-Nr. 14.125, Bankleitzahl 100 701 01

worin R_1' , R_2' und R_3 die oben angegebene Bedeutung haben, oder ein Säureadditionssalz davon unter Wasserabspaltung cyclisiert und in den nach a), b) oder c) erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls freie Hydroxygruppen (OR_1' oder OR_2') alkyliert oder aryliert, gegebenenfalls die Iminogruppe (NH) alkyliert, aryliert oder acyliert und gegebenenfalls den Carbonylsauerstoff gegen Schwefel austauscht und, falls Racemate optisch aktiver Verbindungen entstehen, diese gegebenenfalls einer Racematspaltung unterwirft.

32.) Pharmazeutische Präparate, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I sowie den für die enterale oder parenterale Applikation üblichen Trägerstoffen.

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelstenscheld
Dr. Gerhard Rüsché - Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn - Dr. Heinz Hannso
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 83 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0051

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Cammerbank AG, Berlin, Konto-Nr. 100 700 00, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/2003, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 120 722 00

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.